



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

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA ANTES, DURANTE Y DESPUÉS  
DE LA APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA,  
CUMANÁ, ESTADO SUCRE

(Modalidad: Tesis de Grado)

María Francia Del Valle Acuña Hidrogo

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

CUMANÁ, 2017

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES  
DIAGNOSTICADOS CON LEUCEMIA ANTES, DURANTE Y DESPUÉS  
DE LA APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA,  
CUMANÁ, ESTADO SUCRE  
(Modalidad: Tesis de grado)

A  
Esta fuerza mágica que todos los días me rodea, por permitirme salir hacia arriba y sentir que nunca estaré sola, que aun cayendo mil veces siempre yo mismo sentiré.

Mi madre Sonia Acuña y abuelo **APROBADO POR:** quienes con la confianza, amor, comprensión y estímulo han hecho posible la superación y logro de mis objetivos.

Mi tía, Dra. Mireya A. de Villafañe, por darme aliento en los momentos más difíciles.

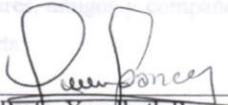
Mi abuelo Gustavo Acuña Leizaola y mi tía, quienes desde el cielo han cuidado cada uno de mis pasos en este camino.  
  
Prof. Arda Kazanjian  
Asesora

Mi padre José L. Arrieta por su cariño, consejos y ayuda económica.

Mis tías, por el apoyo incondicional.  
  
Profa. Daxi Caraballo  
Coasesora

Mis amigos Jessica López, Luis Adelfino Márquez, Tivisty Rivero, Vanessa Rodríguez, Graciela Cubillas, Mariangelis Rojas, Marisol González y Ana Beatriz Mendoza por ofrecer su mano cada vez que las necesité y por el cariño hacia mi persona.

Mi amiga y compañera de este gran proceso, Dra. Chelita Hernández y el de toda su familia, por estar en las buenas y malas, juntas con mí en este gran proyecto y junto a él toda gran amistad.  
  
Dra. Chelita Hernández  
Jurado

Todas aquellas personas, familiares, amigos, compañeros que de alguna u otra forma hicieron posible alcanzar esta meta.  
  
Profa. Yusbeth Ponce  
Jurado

## INDICE GENERAL

DEDICATORIA .....	i
AGRADECIMIENTOS .....	ii
LISTA DE TABLAS .....	iii
RESUMEN .....	v
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	6
Población.....	6
Criterios de inclusión .....	6
Criterios de exclusión.....	6
Normas de bioética.....	6
Obtención y procesamiento de la muestra sanguínea .....	7
Determinación del tipo de leucemia.....	7
Parámetros hematológicos .....	8
Determinación de la concentración de hemoglobina.....	8
Determinación del porcentaje de hematocrito .....	8
Parámetros bioquímicos .....	9
Determinación sérica de glucosa .....	9
Determinación sérica de colesterol total.....	9
Determinación sérica de triglicéridos.....	10
Determinación sérica de proteínas totales .....	10
Determinación sérica de albúmina .....	10
Determinación de hierro sérico .....	11
Análisis estadístico.....	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	12
CONCLUSIONES .....	21
RECOMENDACIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA .....	23
HOJAS DE METADATOS .....	32

## **DEDICATORIA**

A

Esta fuerza mágica que todos llaman DIOS y mis ANGELES, por permitirme mirar hacia arriba y sentir que nunca estaré sola, que aun cayendo mil veces siempre su mano sentiré.

Mi madre Sonia Acuña y abuela Vicenta de Acuña, quienes con la confianza, amor, comprensión y estímulo han hecho posible la superación y logro de mis objetivos.

Mi tía, Dra. Mireya A. de Villafañe, por darme aliento en los momentos más difíciles.

Mi abuelo Gustavo Acuña Lezama y primo Carlos E. Acuña, quienes desde el cielo han cuidado cada uno de mis pasos en este mundo.

Mi padre José L. Arrieta por su cariño, consejos y ayuda económica.

Mis tíos, por el apoyo incondicional.

Todos mis primos por hacer que mi vida sea más divertida.

Mis amigos Jessica López, Luis Adelino Márquez, Tivisay Rivero, Vanessa Rodríguez, Graciela Cubillan, Mariangelis Borjas, Maides González y Ana Beatriz Mendoza por ofrecer su mano cada vez que las necesité y todo el cariño hacia mi persona.

Mi amiga y compañera de este gran proyecto, Dariana Ordaz y el de toda su familia, por estar en las buenas y malas; juntas construimos un buen proyecto y junto a él esta gran amistad.

Todas aquellas personas, familiares, amigos y compañeros que de alguna u otra forma hicieron posible alcanzar esta meta.

## **AGRADECIMIENTOS**

A

Mi asesora, Licda. Arda Kazanjian, por ser mi guía en todo momento durante la realización de la investigación y brindarme el apoyo necesario en la redacción de la tesis.

Mi coasesora, Licda. Daxi Caraballo, por su apoyo, consejos, orientación, sugerencias y dedicación brindados en la realización de la investigación y redacción de la tesis; además por ser un ejemplo de trabajo y constancia a nivel profesional.

La Licda. Gladys Grosso y Licda. Zuleika Medina, por la ayuda prestada desinteresadamente.

Todo el personal que labora en la Consulta de Hematología, laboratorio de Banco de Sangre y laboratorio General del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, por su invaluable colaboración durante la realización de este trabajo.

La Licda. Rosario Marín y todo el personal del laboratorio íntegra, por brindarnos tanto apoyo.

Todos los (as) profesores (as) y licenciados (as) quienes día a día con la confianza de sus conocimientos y paciencia lograron que completara mi formación moral y académica.

¡Muchísimas gracias!

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Distribución porcentual según tipos de leucemia en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. ....	12
Tabla 2. Análisis de varianza para la hemoglobina (g/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. ....	14
Tabla 3. Análisis de varianza para el hematocrito (%) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015...	14
Tabla 4. Análisis de varianza para el hierro ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015...	14
Tabla 5. Análisis de varianza para la glucosa (mg/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015...	15
Tabla 6. Análisis de varianza para el colesterol total (mg/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. ....	16
Tabla 7. Análisis de varianza para los triglicéridos (mg/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. ....	17
Tabla 8. Análisis de varianza para las proteínas totales (g/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. ....	18
Tabla 9. Análisis de varianza para la albúmina (g/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015...	18

Tabla 10. Leucemia linfoide y mieloide según edad en pacientes diagnosticados que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. .... 19

Tabla 11. Leucemia linfoide y mieloide según el género en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015. .... 20

## RESUMEN

Se evaluaron algunos parámetros bioquímicos y hematológicos en pacientes diagnosticados con leucemia que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, entre los meses de enero a diciembre del año 2015. La muestra total estudiada fue de 19 pacientes, de los cuales solo a 6 se les realizó el seguimiento completo. Se les tomó una muestra de sangre para la determinación de hemoglobina, hematocrito, glicemia, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, albúmina y hierro. Las determinaciones hematológicas se realizaron en un equipo automatizado marca Beckman Coulter, modelo ACT-Diff. La determinación de los parámetros bioquímicos se realizó en un equipo automatizado marca Olympus, modelo AU640, mediante técnicas colorimétricas. Del mismo modo, se les aplicó una encuesta con el propósito de establecer asociación entre la edad y el género con el tipo de leucemia. Los resultados reportaron una distribución del 53,00% de pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y un 21,00% con leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia mieloide crónica (LMC). No se encontró diferencia estadística significativa entre los parámetros hematológicos como hemoglobina y hematocrito, de igual manera no se encontró diferencia estadísticamente significativa para los parámetros bioquímicos como la glicemia, el colesterol, las proteínas totales, albúmina y el hierro; sin embargo se mostraron valores significativos para los triglicéridos. No se encontró asociación estadística significativa entre las leucemias y los factores epidemiológicos (edad y género). El análisis de estos metabolitos durante el ciclo de quimioterapia, pueden ser empleados como marcadores de la respuesta al tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias conforman un grupo de enfermedades oncohematológicas caracterizadas por la proliferación incontrolada, neoplásica y maligna de las líneas leucocitarias, que infiltran la médula ósea y otros tejidos (Pérez, 1995). Tienen un comienzo insidioso de signos y síntomas como palidez, aumento de tamaño del bazo, el hígado o ambos, pérdida de peso, infección, hemorragia, debilidad, fatiga, dolor óseo y articular (Torres y cols., 2008; Rodak, 2010; Vander, 2011).

Hasta los momentos se desconoce la causa de las leucemias, estudios la atribuyen a factores genéticos, otros a factores químicos o infecciosos, ciertamente han encontrado inter-relación con cada uno de los casos, pero aún están siendo estudiados y quizás en un futuro se pueda conocer con certeza la causa de esta enfermedad oncohematológica (Pérez, 1995; Borjas, 2012)

Esta enfermedad, fue clasificada inicialmente basándose en la expectativa de vida, donde los pacientes con leucemia aguda vivían menos que los pacientes con leucemia crónica, pero actualmente se clasifica de acuerdo con las características morfológicas de madurez celular en: leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA), que surgen por una sobreproducción de células incapaces de madurar y funcionar normalmente, invadiendo médula ósea e infiltrando tejidos extramedulares, los cuales casi siempre se deben a cambios en los genes reguladores, y sólo basta con el 20,00% de linfoblastos o mieloblastos respectivamente, para diagnosticarlas; mientras que la leucemia linfocítica crónica (LLC) y leucemia mieloide crónica (LMC) aparecen por la proliferación clonal maligna de células hematopoyéticamente maduras, relacionando la LMC con una anomalía denominada cromosoma Filadelfia donde ocurre una translocación del cromosoma 22 y 9 (Rodak, 2010; Vander, 2011; Carreras, 2014).

El diagnóstico y clasificación de las leucemias se realiza mediante el estudio de médula ósea, muestra obtenida de manera cuidadosa, para la cual se emplean agujas especiales

que permiten hacer múltiples procedimientos en una sola punción, el prototipo de estas agujas son agujas de Janshidi, con la que generalmente se realiza la punción en la cresta ilíaca y dicha muestra extraída se divide en cantidades suficientes para realizar diversos análisis como biopsia, frotis teñidos con Giemsa o Wright, estudios citoquímicos e inmunológicos como la citometría de flujo, la cual consiste en la combinación de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos celulares, donde las partículas pasan alineadas de una en una por un haz luminoso y cuya interacción de células o partículas con el rayo generan señales que son recogidas por los detectores adecuados para identificar las poblaciones celulares específicas que brindan el diagnóstico del tipo de leucemia (Piedras, 2006; López y cols., 2014).

Una vez realizado el diagnóstico, se le aplica al paciente el tratamiento correspondiente según la forma morfológica de la leucemia. Los diferentes agentes utilizados en la quimioterapia, ejercen su efecto no sólo sobre las células tumorales, sino también sobre las células sanas, especialmente sobre aquellas con una elevada tasa de replicación (Gómez y cols., 2012). Medicamentos como los citotóxicos, influyen negativamente en la síntesis de proteínas séricas, provocan numerosos trastornos como la reducción a nivel intestinal de la superficie de absorción, además del uso de corticoides, los cuales conducen a un aumento en el catabolismo (Benoit, 2010; Dávila y cols., 2010; Gómez y cols., 2010b; Ruiz y cols., 2011).

El pronóstico de la leucemia mejora considerablemente si se brinda un adecuado tratamiento de sostén que le permita superar las complicaciones; pero es evidente que las implicaciones de la malabsorción en los pacientes tratados tienen un elevado impacto, ya que empeoran o prolongan la situación de inmunosupresión inducida por las drogas antineoplásicas, aumentando el riesgo de complicaciones infecciosas, lo que puede incrementar la morbilidad, la mortalidad, los costos y el periodo de recuperación de los pacientes (White, 2005; Correia, 2011).

A los pacientes con leucemia se les aplica usualmente medicamentos antimicrobianos y antimicóticos profilácticos para evitar infecciones por patógenos oportunistas durante periodos de neutropenia y monocitopenia, bien sea como parte de la enfermedad o como resultado de la quimioterapia (Montero y cols., 2005).

Diversos parámetros son utilizados para determinar el estado y la capacidad funcional de los pacientes con leucemia, entre los que se encuentran la determinación sérica de glucosa, proteínas plasmáticas y albúmina, cada vez más utilizados en los pacientes hospitalizados para medir el efecto de la quimioterapia (Barr y cols., 2008; Barilli y Delsignore, 2008; Ruiz y cols., 2011). Una ingesta inadecuada de cualquiera de los tres macronutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos), asociado al uso de medicamentos para el tratamiento de esta enfermedad, conduce a pérdidas graves y anormales de albúmina (Papadopoulou, 2005).

La quimioterapia provoca cambios en la composición corporal, entre los que destaca las alteraciones de las proteínas totales, la pérdida de grasa corporal y de masa libre de grasa, que condicionan la pérdida de peso (Gómez y cols., 2010a). Otros parámetros como los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, son empleados como marcadores bioquímicos útiles en el seguimiento clínico de esta enfermedad (Fernández y cols., 2000).

Una investigación realizada por De la Torre y cols. (2012), demostró alteraciones bioquímicas en los pacientes oncohematológicos sobre la evolución de la enfermedad. En el mismo, se estudiaron 12 niños oncológicos con edades comprendidas entre 0 a 16 años, diagnosticados con tumores sólidos, atendidos en la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España, durante 6 meses, que recibieron al menos un ciclo de tratamiento quimioterápico, y a los cuales se les determinaron parámetros bioquímicos como glicemia, insulina, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos, dicho estudio reportó deficiencia parcial en el metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados.

En el año 2004, Guzmán y Sandoval evaluaron 25 pacientes entre 2 a 18 años de edad con LLA, antes y después de la primera fase de quimioterapia, para determinar la relación de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, de los cuales solo 23 pacientes respondieron al tratamiento con un incremento de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y un descenso de los triglicéridos.

Un 67,00% de los pacientes con cáncer padecen de anemia (Merino, 2010). Cuando la anemia está presente, la fatiga es una de las quejas frecuentes y la calidad de vida se deteriora. Reynoso y cols. (2005), realizaron una investigación durante un periodo de 6 meses en el Hospital Español de México, con el fin de investigar la prevalencia de anemia en un grupo de pacientes con cáncer sólido o hematológico, sometidos a tratamiento con quimioterapia, donde se correlacionó de manera estadísticamente significativa dicha complicación con la presencia de fatiga.

Las leucemias linfoblásticas representan el 75,00% de todas las leucemias agudas; con una incidencia anual aproximada de entre tres a cuatro casos por 100 000 habitantes menores de 15 años y de uno por 100 000 habitantes mayores de 15 años a nivel mundial (Onciu, 2009). En cambio, las leucemias crónicas son más frecuentes en los adultos. La LLC tiene una incidencia que varía entre <1,00 a 5,50 por 100 000 personas a nivel mundial y el riesgo de desarrollarla se incrementa progresivamente con la edad y es 2,80 veces mayor para los hombres que para las mujeres (Redaelli y cols., 2004; Borjas, 2012).

Las enfermedades oncohematológicas afectan a un número importante y creciente de personas. La leucemia como sus distintas modalidades de tratamiento puede llegar a impactar negativamente en la capacidad funcional del paciente a lo largo del curso de la misma, ya que ésta llega a afectar a células de rápida proliferación de la mucosa intestinal donde produce enteritis con edema, hemorragias o ulceraciones que causan diarreas, vómitos, náuseas, disminución de la ingesta y absorción de nutrientes, lo que

lleva al desarrollo de alteraciones de muchos parámetros bioquímicos, situación que compromete la evolución y la respuesta al tratamiento (Vander, 2011).

Dependiendo del tipo, y cuan avanzada se encuentre la leucemia, la valoración nutricional debe realizarse al diagnosticarla para detectar precozmente algún déficit. En Venezuela, existen pocos estudios sobre la determinación de análisis orientados a evaluar el estadio de esta patología, por lo que se consideró importante poder investigar diversos parámetros bioquímicos y hematológicos en pacientes diagnosticados con leucemia, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, lo que permitirá un mejor seguimiento clínico de esta enfermedad, y superar muchos factores desfavorables de la respuesta al tratamiento, con una intervención precoz y multidisciplinaria que involucren al oncólogo, médico clínico, paciente y su familia para lograr resultados oportunos que mejoren la calidad de vida, la tolerancia al tratamiento, y hacer más rápida su recuperación, prolongando la supervivencia.

## **METODOLOGÍA**

### **Población**

Se realizó un estudio comparativo de algunos parámetros bioquímicos y hematológicos antes, durante y después de la aplicación del primer ciclo de quimioterapia en pacientes (adultos y niños, de ambos géneros) diagnosticados con leucemia, que acudieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre, durante los meses de enero a diciembre del año 2015.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el presente estudio todos aquellos pacientes que no recibieron tratamiento previo al diagnóstico de la enfermedad, haber completado el primer ciclo de quimioterapia y con el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron del presente estudio todos aquellos pacientes con diagnóstico de otras enfermedades como la diabetes mellitus, que no cumplieron con el ayuno de 8 a 12 horas, que hayan comenzado o no culminaron el primer ciclo de quimioterapia.

### **Normas de bioética**

El presente estudio se realizó tomando en cuenta las normas de bioética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en humanos en la declaración de Helsinki; documentos que han ayudado a delinear los principios de ética más relevantes en las normas internacionales para la investigación biomédica de seres humanos promulgada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS, 1993).

A todos los pacientes que formaron parte de este estudio se le solicitó por escrito su consentimiento y declaración voluntaria (anexo 1 y 2), y se les realizó una encuesta de datos clínicos y epidemiológicos (apéndice 1) con la finalidad de obtener información que permitan cumplir con los objetivos propuestos.

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

Para la obtención de la muestra sanguínea, se le practicó a cada paciente con ayuno de 8 a 12 horas, la extracción de sangre por el método de venopunción a nivel del pliegue del codo, donde se localizan las venas media, cefálica y basílica. Fueron utilizadas jeringas descartables para extraer 10 cc de sangre, de los cuales 5 cc se agregaron en un tubo de ensayo que contenía como anticoagulante una gota de sal disódica de ácido etilendiaminotetracético (EDTA- $\text{NA}_2$ ). Con la muestra de sangre venosa se determinó la concentración de hemoglobina y hematocrito (Hoffman y cols., 2005).

Los 5 cc restantes de la muestra extraída fueron servidos en tubos de ensayo secos, dichas muestras se centrifugaron a 3 500 rpm durante 10 minutos, luego, se separaron los sueros de los elementos formes de la sangre por aspiración con pipetas automáticas, colocándose en tubos limpios y secos para la inmediata realización de las determinaciones séricas de glucosa, colesterol total, triglicéridos, proteína totales, albúmina y hierro. En todos los casos, se descartaron las muestras hemolizadas o hiperlipémicas, para evitar resultados erróneos (Hoffman y cols., 2005).

### **Determinación del tipo de leucemia**

El tipo de leucemia se determinó mediante la evaluación de una muestra de médula ósea, la cual fue analizada en el laboratorio del banco de sangre municipal de Caracas por el método de citometría de flujo, técnica encargada del reconocimiento celular mediante el empleo de diversos anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos celulares (Piedras, 2006). Una vez establecido el diagnóstico de los pacientes, se agruparon de acuerdo al tipo de leucemia.

### **Parámetros hematológicos**

La determinación de hemoglobina y hematocrito se efectuó en un analizador automático marca Beckman Coulter, modelo ACT-Diff. Dicho equipo aspiró 30 µl de sangre y la diluyó en razón 1:250 para determinar hemoglobina, y realizó otra dilución en razón 1:12 500 para determinar glóbulos rojos y volumen corpuscular medio (Beckman, 1996).

#### Determinación de la concentración de hemoglobina

La concentración de hemoglobina fue medida por el método colorimétrico cuya cantidad de muestra aspirada por el analizador, fue mezclada con cierta cantidad de lisante; la luz monocromática que pasó a través de la muestra fue medida por un fotosensor a 525 nm. La señal fue amplificada y el voltaje medido y comparado con la lectura de referencia (Bauer, 1996). Valores de referencia: Hombres: 13,80-17,20 g/dl; Mujeres: 12,10-15,10 g/dl (Nicoll, 1995). Niños: 2-14 meses: 11,50 +/- 0,70 g/dl; 1,5- 3 años: 11,80 +/- 0,50 g/dl; 5 años: 12,70 +/- 1,00 g/dl; 10 años: 13,20 +/- 1,20 g/dl (Fernández y cols., 2000).

#### Determinación del porcentaje de hematocrito

El analizador hematológico automatizado Beckman Coulter, calculó el porcentaje del hematocrito empleando los valores del conteo de células rojas (RBC), y del volumen corpuscular medio (MCV) de cada muestra, a través de una fórmula (Bauer, 1996).

$$\text{HTC \%} = \frac{\text{RBC} \times \text{MCV}}{100}$$

Este parámetro se confirmó por el método manual de microhematocrito, para el cual fueron llenados los tubos capilares de vidrio hasta dos tercios con sangre completa, se sellaron uno de los extremos con plastilina y se centrifugaron a una velocidad de 15 000 rpm durante 5 minutos, posteriormente se determinó la altura del paquete globular en una tabla semilogarítmica (Balcells, 1993). Valores de referencia: Hombres: 40-54 %, Mujeres: 37-47 % (Bauer, 1996).

## **Parámetros bioquímicos**

Las determinaciones de los parámetros bioquímicos se realizaron en un equipo automatizado marca Olympus, modelo AU640.

### **Determinación sérica de glucosa**

La cuantificación sérica de la glucosa se realizó por el método glucosa oxidasa, el cual se basa en la oxidación beta-D-glucosa a peróxido de hidrógeno y ácido glucónico, cuya reacción es catalizada por la enzima glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno a su vez va a oxidar al cromógeno 4- aminoantipirina (4-AAP) para producir una coloración roja de quinoneimina, mediante una reacción catalizada por la peroxidasa. La intensidad de color de la reacción fue directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra, y medida a 520 nm (Bauer, 1996). Valor de referencia: 70-110 mg/dl (Fernández y cols., 2000).

### **Determinación sérica de colesterol total**

La determinación sérica del colesterol se cuantificó por medio del método colesterol esterasa, cuyo principio consiste en la hidrólisis de colesterol esterificado por la acción de la enzima colesterol esterasa, para producir colesterol libre y ácidos grasos. El colesterol libre es oxidado por la colesterol oxidasa, con producción de peróxido de hidrógeno y colestén 4-3 cetona. El peróxido de hidrógeno formado, en presencia de la enzima peroxidasa, oxida al cromógeno 4-aminoantipirina/fenol (4-AAP/fenol), para producir una coloración roja cuya intensidad fue proporcional al colesterol total presente en la muestra, y medido a una longitud de onda de 520 nm (Stone y Blum, 2002). Valores de referencia: Normal: <170 mg/dl; Límite: 170-199 mg/dl; Alto: >200 mg/dl (Stone y Blum, 2002).

#### Determinación sérica de triglicéridos

La determinación sérica de triglicéridos se realizó por medio del método glicerol fosfato oxidasa (GPO), basado en la hidrólisis de los triglicéridos por acción de la lipasa microbial, con la consecuente formación de glicerol y ácidos grasos. El glicerol es fosforilado por adenosina-5-trifosfato (ATP) en glicerol-3-fosfato (G3P) en una reacción catalizada por la enzima glicerol kinasa (GK). El glicerol-3-fosfato es oxidado por la glicerol fosfato oxidasa a fosfato dihidroxiacetona. En la reacción, se produce peróxido de hidrógeno, el cual oxida al cromógeno compuesto de 4-aminoantipirina (4-AAP) y 4-clorofenol, bajo la influencia catalítica de la peroxidasa, para dar lugar a una coloración roja de quinoneimina, cuya intensidad de color fue proporcional a la concentración de triglicéridos presentes en la muestra y fueron medidas a 540 nm (Duhagon y cols., 2005). Valor de referencia: 35-130 mg/dl (Duhagon y cols., 2005).

#### Determinación sérica de proteínas totales

Las proteínas séricas totales se determinaron por el método de Biuret, el cual consiste en que las proteínas por sus uniones peptídicas van a reaccionar con los iones cúpricos del reactivo de Biuret, en medio alcalino, lo que va a originar un complejo de color violeta, cuya intensidad de color fue proporcional a la concentración de proteínas totales presentes en la muestra. Se leyó espectrofotométricamente a una longitud de onda de 640 nm (Henry y cols., 1974). Valores de referencia: 6,50-8,00 g/dl (Webster y cols., 1974).

#### Determinación sérica de albúmina

Para la determinación sérica de albúmina se aplicó el método de verde de bromocresol, donde la fracción proteica tiene la propiedad de unirse, a través de puentes de hidrógenos y fuerzas de Van der Waals, a ciertos colorantes o indicadores como el verde bromocresol, originando complejos coloreados cuya intensidad de color fue proporcional a su concentración en la muestra. Fueron espectrofotométricamente leídos

a una longitud de onda de 600 nm (Kaplan y Pesce, 1991). Valores de referencia: 3,50-4,80 g/dl (Webster y cols., 1974).

#### Determinación de hierro sérico

La cuantificación de este ión se realizó en un equipo marca Mindray, modelo BS-380. Se empleó el método de Persijn modificado, en el cual el hierro ligado a la transferrina, es liberada en un pH ácido y reducido de ión férrico a ferroso con ácido ascórbico. Este ión reacciona con el reactivo de color, ferene, formando un complejo color violeta, medido por espectrofotometría a 560 nm. La medición de la absorbancia fue directamente proporcional a la concentración de hierro en el suero de los pacientes (Kaplan y Pesce, 1991). Valores de referencia: Hombres: 65 a 175 µg/dl; Mujeres: 50 a 170 µg/dl ; Niños: 50 a 120 µg/dl (Kaplan y Pesce, 1991).

#### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos en esta investigación fueron presentados en tablas, utilizando el método estadístico análisis de varianza simple (ANOVA I) para comparar los resultados obtenidos antes, durante y después de la quimioterapia, y Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ) para asociar los factores epidemiológicos (edad y sexo) con el tipo de leucemia (Spingel, 1990).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se recibieron un total de 19 pacientes confirmados con leucemia por el método citometría de flujo, durante el periodo de enero a diciembre del año 2015. En la tabla 1 se presenta la distribución porcentual según el número de pacientes con leucemia que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, la mayor distribución fue de LLA con un 53,00%, seguido de la LMA y LMC con un 21,00% cada una y un 5,00% de leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) con la menor distribución.

Tabla 1. Distribución porcentual según tipos de leucemia en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Tipo de leucemia	n	%
LLA	10	53,00
LMA	4	21,00
LMC	4	21,00
LMMJ	1	5,00
Total	19	100

n= número de pacientes; %= porcentaje; LLA= leucemia linfocítica aguda; LMA= leucemia mielocítica aguda; LMC= leucemia mielocítica crónica; LMMJ= leucemia mielomonocítica juvenil.

En un estudio realizado en el hospital de niños en Caracas, Venezuela, durante un periodo de 9 años consecutivos se registraron 276 casos de leucemia, de las cuales 82,00% fueron linfoblásticas agudas y 18,00% mieloides (Pérez, 1995). Así mismo, según los datos estadísticos de la sociedad americana contra el cáncer, la LLA representa un 83,00% de los casos de leucemia pediátrica entre los hispanos, y la LMA un 11,00% (Siegel y cols., 2015).

En el estudio realizado por Borjas (2012), durante un periodo de 10 años en el estado Zulia, se presentaron 579 nuevos casos de leucemia, siendo la LMA la de mayor incidencia con 226 casos, seguido de la LLA con 158 casos, y las de menor frecuencia LLC y LMC con 69 y 39 casos, respectivamente.

En la infancia, la LMMJ es muy rara, con una incidencia de 1 a 4 por 1 000 000 individuos cada año y representa un 2,50% de las leucemias infantiles. El 95,00% de los casos ocurre usualmente antes de los 6 años de edad, muchos pacientes son diagnosticados entre los 3 y 12 meses, el promedio de supervivencia es menor a 2 años, es más prevalente en los niños que en las niñas y se caracteriza por no presentar el cromosoma Philadelphia (Pérez, 1995; Emanuel, 2008; Malveiro y cols., 2013). En el presente estudio, el caso con LMMJ correspondió a un niño de 1 año, con diversas complicaciones como hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, entre otras, con mal pronóstico.

De los 19 pacientes recibidos, solo fue posible hacer el seguimiento a 6 de ellos, debido a que el resto no cumplieron con el tratamiento por diversas razones: traslado a otro centro clínico, fallecimiento o abandono del mismo por razones económicas.

En la tabla 2, 3 y 4 se observan los valores promedio, desviación estándar, rango y nivel de significancia de la concentración de hemoglobina, hematocrito y hierro en pacientes con leucemia. El método ANOVA indica que no hubo diferencia estadística significativa ( $p > 0,05$ ) de los parámetros analizados durante el primer ciclo de quimioterapia. El 100% de los pacientes presentó anemia entre leve a moderada durante todo el tratamiento. En la leucemia, la médula espinal produce demasiados glóbulos sanguíneos inmaduros que no llegan a madurar. El exceso de la producción de células inmaduras en la médula ósea impide, en última instancia, la producción normal de eritrocitos y trombocitos, lo cual deriva en anemia y hemorragias (Holbrook y cols., 2011).

Los resultados del presente estudio son similares a los reportados por Choa y cols. (2010), quienes encontraron en pacientes con diagnóstico de LLA un valor promedio de hemoglobina de 8,80 g/dl y hematocrito 26,60%. La leucemia de por sí, es una patología que afecta estos parámetros, los cuales se agravan con la administración de la quimioterapia por lo que se debe mantener una observación constante de los mismos.

Tabla 2. Análisis de varianza para la hemoglobina (g/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Hemoglobina	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	8,68	3,145	4,50	12,90	0,220	0,804 ns
Durante	6	9,53	2,969	4,70	13,50		
Después	6	8,48	2,587	5,70	12,80		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p>0,05$ ).

Tabla 3. Análisis de varianza para el hematocrito (%) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Hematocrito	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	26,33	9,667	13,00	39,00	0,171	0,844 ns
Durante	6	28,66	9,179	14,00	41,00		
Después	6	25,33	7,859	17,00	39,00		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p>0,05$ ).

Tabla 4. Análisis de varianza para el hierro ( $\mu\text{g/dl}$ ) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Hierro	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	143,83	51,433	88,00	230,00	1,245	0,315 ns
Durante	6	182,60	38,255	173,00	239,00		
Después	6	138,83	65,514	24,00	222,00		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p>0,05$ ).

En cuanto al hierro, se observa un ligero aumento en la segunda medición realizada. Se puede inferir que esto se deba a los efectos de las transfusiones y tratamientos paliativos que le son administrados al paciente para mejorar el estado de salud general y resistir los efectos del tratamiento.

Los hallazgos de este estudio concuerdan con los obtenidos por Flores y cols. (2015), quienes afirman que la anemia es frecuente en los pacientes oncológicos y que son ocasionados por la misma enfermedad, el uso de quimioterapia o ambos; por lo cual recomiendan llevar a cabo tratamientos específicos como los agentes estimulantes de la eritropoyesis y en menor frecuencia las transfusiones sanguíneas ya que esta última puede conllevar a una sobrecarga de hierro.

La tabla 5 muestra los resultados del análisis de varianza para las concentraciones de glucosa en pacientes con leucemia. No se encontró diferencias estadísticas significativa ( $p=0,748$ ) en los valores obtenidos antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia. Sin embargo, se observó un ligero aumento de los niveles de este parámetro durante el tratamiento.

Tabla 5. Análisis de varianza para la glucosa (mg/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Glucosa	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	95,00	10,849	74,00	123,00	0,295	0,748 ns
Durante	6	103,50	27,955	67,00	135,00		
Después	6	96,00	11,730	80,00	109,00		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p>0,05$ ).

Sánchez y cols. (2001), revelan en su estudio que en los pacientes con leucemia se observa como manifestación una hipoglicemia y explican que esto puede deberse a que las mismas células tumorales consumen gran cantidad de glucosa y secreción de sustancias que promueven la producción de insulina o por la existencia de hepatotoxicidad consecuencia de la quimioterapia. Estos resultados no coinciden con la presente investigación, ya que los niveles de glucosa se encontraron dentro de los valores de referencia durante todo el tratamiento; quizás se deba a la administración de una solución glucosada en inyección subcutánea o en perfusión intravenosa que recibían los pacientes durante el ciclo de quimioterapia.

Cuando se complica una leucemia aguda hay que vigilar regularmente la glucosa, que será totalmente imprescindible cuando un paciente presenta un cuadro de mareo, confusión o deterioro del nivel de conciencia (Sánchez y cols., 2001).

En las tablas 6 y 7 se presentan las concentraciones promedio, mínimo, máximo y nivel de significancia para las determinaciones del colesterol total y triglicéridos, respectivamente. El ANOVA señala que no se encontró diferencia estadísticamente significativa para el colesterol total ( $p > 0,05$ ), mientras que para los triglicéridos se obtuvo una diferencia significativa durante el ciclo de quimioterapia ( $p < 0,05$ ), variación que se explica por la disminución de este parámetro después de la aplicación del tratamiento.

Tabla 6. Análisis de varianza para el colesterol total (mg/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Colesterol total	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	166,83	9,179	112,00	276,00	0,602	0,564 ns
Durante	6	193,83	72,446	92,00	279,00		
Después	6	160,33	64,055	77,00	251,00		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p > 0,05$ ).

Estos hallazgos coinciden con los encontrados por Guzmán y Sandoval (2004), en una investigación realizada en 25 pacientes de 2 a 18 años de edad con leucemia linfoblástica aguda, antes y después de la primera fase de quimioterapia, donde reportaron un descenso de los niveles de triglicéridos de 153,66 mg/dl a 79,79 mg/dl. Dicha investigación propone que este metabolito, sea empleado como marcador bioquímico útil en el seguimiento clínico de esta enfermedad y el estado de respuesta al tratamiento oncológico.

Estudios practicados in vitro e in vivo sobre los leucocitos de pacientes con LMA y LLA, permitieron determinar una mayor captación de colesterol, debido a una mayor

actividad de los receptores de membrana (Vitols, 1988; Rudling y cols., 1998).

Tabla 7. Análisis de varianza para los triglicéridos (mg/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Triglicéridos	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	197,66	113,960	85,00	340,00	5,596	0,015 *
Durante	6	184,30	115,099	45,00	311,00		
Después	6	155,83	82,467	50,00	246,00		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; \*: significativo: (p<0,05).

Así mismo, Guzmán y Sandoval (2004), revelaron en su trabajo que los triglicéridos se correlacionan con el estado de respuesta y no respuesta al primer ciclo de quimioterapia en pacientes con leucemia, sufriendo una notable caída en los pacientes que respondieron al tratamiento, y un incremento en los pacientes que no respondieron al tratamiento, lo que indica una clara relación entre los niveles de lípidos y el cáncer. Según el presente estudio, se puede inferir, que los pacientes con leucemia evaluados respondieron satisfactoriamente al tratamiento, ya que se observó un descenso en los niveles de triglicéridos.

En cuanto al análisis de varianza realizado a los valores obtenidos en las determinaciones de proteínas totales y albúmina (tablas 8 y 9) en pacientes con leucemia, no se encontró diferencia estadística significativa (p>0,05), ya que las concentraciones promedio fueron muy similares durante todo el primer ciclo de tratamiento. Así mismo, se puede observar que dichos valores se encontraron dentro de los límites de referencia.

Debido a los efectos devastadores de la quimioterapia sobre las células sanas, muchos pacientes con leucemia mieloide, según la encuesta aplicada, manifestaron haber perdido el apetito mientras estaban en tratamiento por las complicaciones que llegaron a presentar, como úlceras, infecciones en la boca, trastornos gastrointestinales, entre otros,

que dificultaron la ingesta de alimentos, la digestión y absorción de nutrientes. Una inadecuada nutrición, hace que los aminoácidos se desvíen para producir reacciones en la fase aguda como respuesta a la infección en lugar de utilizarlos para la síntesis visceral de proteínas (Ranalli, 2010).

Tabla 8. Análisis de varianza para las proteínas totales (g/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Proteínas totales	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	7,15	0,882	5,90	8,40	1,616	0,231 ns
Durante	6	6,73	0,634	5,70	7,70		
Después	6	6,40	0,626	5,30	7,00		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p>0,05$ ).

Tabla 9. Análisis de varianza para la albúmina (g/dl) en pacientes leucémicos que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Albúmina	n	$\bar{X}$	S	Mínimo	Máximo	Fs	P
Antes	6	4,10	0,742	3,20	5,10	0,352	0,741 ns
Durante	6	3,80	0,318	3,50	4,40		
Después	6	3,98	0,741	2,70	4,90		

n: número de pacientes;  $\bar{X}$ : media; S: desviación estándar; Fs: valor experimental de Fisher; ns: no significativo ( $p>0,05$ ).

Estos resultados coinciden con los de un estudio realizado en Turkia, donde los niveles de albúmina de 45 niños con LLA fueron normales (Kurugol y cols., 1997). Sin embargo, difieren de otros trabajos donde reportan niveles deficientes de albúmina en niños con leucemia linfoblástica (Numeroso y cols., 2008; Dávila y cols., 2010). Cifras de albúmina inferiores a 2,50 g/dl sugieren un elevado riesgo de complicaciones una vez que se ha iniciado la administración del tratamiento quimioterápico (Gómez y cols., 2012).

En la tabla 10 y 11 se presentan los resultados del chi-cuadrado según edad y género entre la LL y LM, donde no se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ). Se puede observar en este estudio que la leucemia linfóide fue diagnosticada con la misma frecuencia en niños y adultos con edades comprendidas entre 2 a 56 años, mientras que la leucemia mieloide predominó en adultos con un 77,78% con edades entre 31 a 77 años.

Tabla 10. Leucemia linfóide y mieloide según edad en pacientes diagnosticados que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Edad (años)	LL		LM		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
≤ 15	5	50,00	2	22,22	0,603	0,21 ns
>15	5	50,00	7	77,78		

n=número de pacientes; %=porcentaje;  $\chi^2$ =Chi-cuadrado; ns=no significativo ( $p>0,05$ ); LL=leucemia linfóide; LM=leucemia mieloide.

La leucemia es el cáncer más frecuente en la infancia, y en concreto la LLA constituye alrededor del 30,00% de todas las neoplasias oncohematológicas, con 3 a 4 casos por año por cada 100 000 niños menores de 15 años. Mientras que la leucemia mieloblástica es una enfermedad de adultos, cuya edad media de presentación son los 65 años, si bien en ocasiones, se puede observar en niños, representa un 50,00% de todas las leucemias y su incidencia se estima en 15 nuevos casos por millón de habitantes cada año (Gómez y cols., 2012; Carreras, 2014).

En el presente estudio la leucemia linfóide y mieloide fueron más frecuentes en el género masculino con 70,00% y 88,89%, respectivamente, mientras que el género femenino tuvo la menor frecuencia (tabla 11). Borjas (2012), caracterizó inmunológicamente las leucemias por registros de citometría de flujo en el Banco de Sangre del estado Zulia del Instituto Hematológico de Occidente, desde el año 2001 a 2011, donde las patologías linfoides fueron más frecuentes en hombres que en mujeres, mientras que las mieloides fueron más comunes en las mujeres.

Tabla 11. Leucemia linfoide y mieloide según el género en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre. Enero-Diciembre 2015.

Sexo	LL		LM		$\chi^2$	P
	n	%	n	%		
Masculino	7	70,00	8	88,89	0,197	0,328 ns
Femenino	3	30,00	1	11,11		

n=número de pacientes; %=porcentaje; $\chi^2$ =Chi-cuadrado; ns=no significativo( $p>0,05$ ); LL=leucemia linfoide; LM=leucemia mieloide.

Según los datos estadísticos publicados en el Anuario Epidemiológico de 2005 del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, las leucemias son más frecuentes en la población masculina, con una incidencia estimada de 819 casos anuales, mientras que la incidencia en el género femenino fue estimada en 721 casos al año (Capote, 2008), resultados que coinciden con el presente trabajo. Así mismo, Choa y cols. (2010), realizaron un estudio en 34 niños con LLA, donde predominó el género masculino con un 64,70%.

## CONCLUSIONES

La distribución de leucemia en pacientes que asistieron a la consulta de Hematología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, resultó ser de un 53,00 % para la LLA, seguido de un 21,00 % para la LMA y LMC.

Al realizar el análisis de varianza no se observó diferencia estadística significativa para la hemoglobina, hematocrito, hierro, proteínas totales, albúmina, glicemia y colesterol total antes, durante y después de la aplicación del primer ciclo de quimioterapia. Se observó diferencia estadística significativa para los triglicéridos.

Todos los pacientes presentaron anemia entre leve a moderada durante todo el ciclo de quimioterapia.

Los pacientes mostraron un descenso en las concentraciones de triglicéridos a medida que progresaba el ciclo de quimioterapia, lo que indica que respondieron satisfactoriamente al tratamiento.

Los niveles séricos de proteínas totales y albúmina descendieron durante y después del primer ciclo de quimioterapia, consecuencia de la pérdida del apetito, las úlceras e infecciones en la boca ocasionados por el tratamiento que dificultaban la ingesta de alimentos.

No se encontró asociación estadística significativa entre el tipo de leucemia y la edad, la LL se presentó con la misma frecuencia en niños y adultos, mientras que el 77,78 % de la LM se observó en adultos.

No se encontró asociación estadística significativa entre el tipo de leucemia y el género.

## **RECOMENDACIONES**

Realizar la investigación en otros ciclos de quimioterapia y alargar el tiempo de muestreo para llegar a un número considerable de pacientes en futuros estudios.

Establecer una investigación sobre las posibles complicaciones derivadas del tratamiento en los distintos ciclos de quimioterapia asignado a un tipo de leucemia específicamente.

Ampliar el estudio con la evaluación de algunos parámetros antropométricos, peso, talla, índice de masa corporal y medición de pliegues cutáneos en diferentes áreas del cuerpo, con la finalidad de establecer el estado nutricional del paciente al momento del diagnóstico y poder ser usado para el pronóstico de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

Balcells, A. 1993. La clínica y el laboratorio. Ediciones científicas y técnicas, S.A. Barcelona, España.

Barilli, A. y Delsignore, R. 2008. Prevalence and significance of hypoalbuminemia in an internal medicine department. Eur. J. Intern. Med., 19(8): 587-591.

Barr, R.; Atkinson, S.; Pencharz, P. y Ruiz, C. 2008. Nutrition and cancer in children. Pediatr. Blood Cancer, 50: 437-453.

Bauer, J. 1996. Análisis clínicos. Métodos e interpretación. Novena edición. Editorial Reverté, S.A. Barcelona, España.

Beckman, C. 1996. Manual del equipo automatizado Coulter. Company coulter library New York: Columbia Bartleby Library.

Benoit, D. 2010. Acute kidney injury in critically ill patients with cancer. Crit. Care. Clin., 26(1): 151-179.

Borjas, Y. 2012. Caracterización de marcadores inmunológicos de leucemia. Trabajo Especial de grado presentado ante el Consejo Técnico de la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina para optar por el grado de Especialista en Hematología. Universidad del Zulia, Venezuela.

Capote L. 2008. Frecuencia del cáncer en Venezuela. Temas Banco de Drogas Antineoplásicas BADAN 30 años. Caracas. Venezuela., 2: 3-6.

Carreras, J. 2014. Tipos de enfermedades hematológicas. Fundación José Carreras. Disponible en: <http://www.fcarreras.org/es/tipos-de-enfermedades-hematológicas> 357013 (22/02/2016).

Choa, Z.; Montero, E.; Inaty, J. 2010. Leucemia linfoblástica aguda: Evaluación clínico terapéutica del protocolo total XV modificado. Hospital universitario de Caracas 2003-2007. Arch. Venez. Puer. Ped., 2: 644-649.

Consejo de organización internacionales de ciencias médicas. 1993. CIOMS. Ginebra.

Correia, M. 2011. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. Clin. Nutr., 22(3): 235-239.

Dávila, M.; Novelo, H.; Márquez, R.; Cortés, E.; Pérez, P. y Flores, R. 2010. Indicadores nutricionales en leucemia. Rev. Med. Inst. Mex. Seg. Soc., 48(6): 639-644.

De la Torre, M.; Belmonte, A.; Mesa, M.; Pérez, J. y Gil, M. 2012. Perfil de ácidos grasos en pacientes oncológicos pediátricos. Nutr. Hosp., 27(2): 32-38.

Duhagon, P.; Falero, P.; Farrés, Y.; Gambetta, J.; Gutierrez, G.; Koncke, F.; Mendez, V.; Montano, A.; Olivera, R.; Pacchioti, C.; Pardo, L.; Protasio, A.; Perez, F.; Rampa, C.; Rios, L.; Satriano, R. y Tabarez, A. 2005. Promoción de la salud cardiovascular en la infancia, Arch. Pediatr. Urug., 76: 51-58.

Emanuel, P. 2008. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. Spot. Rev., 22: 1335-1342.

Fernández, E.; Álvarez, C.; García, I.; Alcaide, M.; Herrera, P.; Dorado, C.; Morales, V. y González, A. 2000. Manual de laboratorio clínico diagnóstico. Editorial McGraw-Hill. Colombia.

Flores, C.; Rosales, S.; Galván, G. y López, O. 2015. Anemia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos: papel de los agentes eritropoyéticos. Med. Pub. J., 11(1): 2-8.

Gómez, C.; Canales, M.; Palma, S.; Arias, R.; Díaz, J.; Rodríguez, D.; Villarino, M.; Arribas, L. y Burgos, R. 2012. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. Nutr. Hosp., 27(3): 669-680.

Gómez, C.; Cantón, A.; Luengo, L. y Oliveira, G. 2010a. Eficacia, costo-efectividad y efectos sobre la calidad de vida de la suplementación nutricional. Nutr. Hosp., 25(5): 781-792.

Gómez, C.; Olivar, R.; García, M.; Marín, M.; Madero, R.; Pérez, C.; Planas, M.; Mokoroa, A.; Pereyra, F. y Palmero, A. 2010b. Utilidad de un método de cribado de malnutrición en pacientes con cáncer. Nutr. Hosp., 25(3): 400-405.

Guzmán, M. y Sandoval, M. 2004. Colesterol y triglicéridos como marcadores bioquímicos del estado de la enfermedad del paciente con leucemia linfocítica aguda. An. Fac. Med., 65(4): 225-230.

Henry, R.; Cannon, D. y Winkelman, J. 1974. Química clínica, principios y técnicas. Segunda edición. Editorial JIMS, S.A. New York.

Hoffman, R.; Benz, E. y Shattil, S. 2005. Hematology: basic principles and practice. Cuarta edición. Editorial Churchill Livingston. Filadelfia.

Holbrook, K.; Jezdic, S.; Martin, Fey; Geissler, J. y Jost, L. 2011. Leucemia mieloblástica aguda (LMA): una guía para pacientes. Guía Práct. Clín. ESMO, 2: 1-16.

- Kaplan, L. y Pesce, A. 1991. Química clínica. Editorial Médica Panamericana. Argentina.
- Koskelo, E.; Saarinen, U. y Siimes, M. 1991. Low levels of serum transport proteins indicate catabolic protein status during induction therapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr. Hematol. Oncol., 8(1): 53-59.
- Kurugol, Z.; Egemen, A.; Cetingul, N.; Kavakli, K.; NiSli, G. y Oztop, S. 1997. Nutritional status of children with leukemia. Med. Pediatr. Oncol., 28(4): 321-322.
- López, M.; Pérez, J.; Álvarez, J. y Alvarado, M. 2014. Eficacia y seguridad de deferasirox en la reducción de ferritina sérica y transaminasas en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia. Med. Int. Méx., 30: 393-398.
- Malveiro, D.; Firme, R.; Fialho, M.; Ribeiro, M.; Brito, A. y Lynce, N. 2013. Leucemia mielomonocítica juvenil. Act. Pediatr. Port., 44(6): 333-335.
- Merino, A. 2010. Signos de alarma en el hemograma y utilidad diagnóstica de la morfología sanguínea. Rev. Lab. Clin., 3(4): 151-152.
- Montero, A.; Hervás, A.; Morera, R.; Sánchez, S.; Córdova, S.; Corona, J.; Rodríguez, I.; Chajón, E. y Ramos, A. 2005. Efectos secundarios del tratamiento con radio y quimioterapia. Oncol., 28(3): 147-156.
- Numeroso, F.; Barilli, A. y Delsignore, R. 2008. Prevalence and significance of hypoalbuminemia in an internal medicine department. Eur. J. Intern. Med., 19(8): 587-591.
- Nicoll, D. 1995. Rangos de referencia de laboratorio. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. Tierney, L.; Papadakis, M. y McPhee, S. (eds). Editorial El Manual Moderno. México. Págs. 215-227.
- Onciu, M. 2009. Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematology Oncology Clinics of North America. Rev. Endocrinol. Nutr., 61: 655-674.
- Papadopoulou, A. 2005. Aspectos nutricionales de los cánceres infantiles. An. Nestl., 63: 143-154.
- Pérez, J. 1995. Hematología básica. Tercera edición. Editorial Disinlimed, C.A. Venezuela.
- Piedras, J. 2006. Citometría de flujo en el diagnóstico y clasificación de padecimientos hematológicos: leucemias agudas, síndromes linfoproliferativos crónicos y glicoproteínas plaquetarias. Rev. Hematol., 7(2): 53-61.

Ranalli, D. 2010. Colesterol, triglicéridos y estado nutricional en niños con patologías oncológicas del hospital universitario Ruíz y Páez. Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de licenciado en Bioanálisis. Universidad Oriente, Venezuela.

Redaelli, A.; Laskin, B. y Stephens, M. 2004. The clinical and epidemiological burden chronic lymphocytic leukaemia. Eur. J. Cancer Care, 13: 279.

Reynoso, E., Figueroa, P. y Salinas, V. 2005. Prevalencia de anemia en un grupo de pacientes tratados con quimioterapia. Rev. Hematol., 6: 1-86.

Rodak, B. 2010. Hematología fundamentos y aplicaciones clínicas. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana. Argentina.

Rudling, M.; Gafvels, M.; Parini, P.; Gahrton, G. y Angelin, B. 1998. Receptores de lipoproteínas en pacientes con leucemia mieloide. Am. J. Pathol., 153: 1923-1935.

Ruiz, R.; Gonzales, M. y Mamani, L. 2011. Evaluación del estado nutricional de pacientes oncohematológicos. Rev. Soc. Peru. Med. Interna, 24(3): 279-285.

Sánchez, M., Juárez, F., Ramos, S. y Linde, A. 2001. Hipoglucemia severa como primera manifestación de una leucemia linfoblástica. An. Med. Interna, 7(4): 226-227.

Siegel, R.; Cokkinides, V. y Jemal, A. 2015. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos y latinos 2012 - 2014. Cáncer J. Clin., 62(6): 353-363.

Spingel, M. 1990. Estadística. Segunda edición. Editorial interamericana. Madrid. España.

Stone, N. y Blum, C. 2002. Tratamiento de los lípidos en la práctica clínica. Cuarta edición. Editorial Professional Communications. New York.

Torres, A.; García, J. y Serrano, L. 2008. Leucemias agudas. Med. Int. Méx., 10(21): 139-401.

Vander, H. 2011. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. Nat. Rev. Drug. Discov., 10: 671-684.

Vitols, S. 1988. Impaired low-density lipoprotein receptor activity in chronic B-lymphocytic leukaemia cells. Eur. J. Hematol., 40: 18-24.

Webster, D.; Bignell, A. y Atwood, E. 1974. A study of the interaction of bromocresol green with isolated serum globulin fractions. Clin. Chim. Act., 53: 109-115.

White, M. 2005. Nutritional status and energy expenditure in children pre-bone-marrow-transplant. Nutr. Hosp., 35: 775-779.

## ANEXO 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Bajo la supervisión de la profesora Arda Kazanjian asesora académica del Departamento de Bioanálisis, Universidad de Oriente, se realizará el proyecto de investigación intitulado “Parámetros bioquímicos y hematológicos en pacientes diagnosticados con leucemia antes, durante y después de la aplicación de quimioterapia, Cumaná, estado Sucre; durante un periodo de 12 meses (Enero-Diciembre) del año 2015 cuyo objetivos específicos son: establecer el tipo de leucemia. Determinar los niveles de glicemia, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, hierro y hematológicas como hemoglobina y hematocrito; antes, durante y después de la quimioterapia. Comparar los parámetros analizados antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia y asociar los factores epidemiológicos (edad, sexo, procedencia y ocupación) con el tipo de leucemia.

Yo: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_ Nacionalidad: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_

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

- Haber sido informado(a) de forma clara y sencilla por parte de las coordinadoras de la investigación: Profa. Arda Kazanjian y Profa. Daxi Caraballo, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación.
- Tener conocimiento claro del objetivo de trabajo.
- Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en donar de manera voluntaria

una muestra de sangre (10 ml), que se extraerá por punción venosa, con previa asepsia, lo cual no implica ningún riesgo para mi salud.

- Que las muestras de sangre que acepto donar, serán utilizadas única y exclusivamente para medir los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito) y bioquímicos (glicemia, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, hierro y albúmina).
- Que el equipo que realizará esta investigación me han garantizado la confidencialidad relacionada tanto con mi identidad, como con cualquier otra información relativa a mi persona durante mi participación en este estudio.
- Que bajo ningún concepto podre restringir para fines académicos el uso de los resultados obtenidos en la presente investigación.
- Que cualquier duda que tenga en este estudio, sea respondida y aclarada personalmente por parte del equipo de investigación.
- Que mi persona no sea objeto de daño alguno, ya sea físico y/o mental.
- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido, ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico, producto de los resultados que puedan obtenerse en este proyecto de investigación.

En caso de ser el paciente voluntario menor de edad, el representante legal se hará responsable de lo anteriormente expuesto.

## ANEXO 2

### DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Después de haber leído, comprendido y aclarado mis interrogantes con respecto al formato de consentimiento y en la cual mi participación en esta investigación es voluntaria, autorizo al equipo de investigación a realizar el referido estudio en la muestra de sangre que acepto donar para los fines indicados anteriormente. Además, deseo reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve a alguna consecuencia negativa para mi persona.

Firma del paciente voluntario: \_\_\_\_\_

En caso de ser el paciente menor de edad, firma su representante legal:

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

C.I.: \_\_\_\_\_

### DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Después de haber explicado detalladamente al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que la persona que firma este formato de consentimiento comprende la naturaleza, requerimientos y beneficios de la participación en este estudio. Ningún problema de índole médico, de idioma o de instrucción ha impedido al sujeto tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Nombre: \_\_\_\_\_

# APÉNDICE 1

Encuesta

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS  
TRABAJO DE GRADO

Fecha: \_\_\_\_\_ N°: \_\_\_\_\_

## Datos Epidemiológicos

Nombres y Apellidos: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha y lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Ocupación: \_\_\_\_\_

## Datos Clínicos

Peso actual: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Peso hace 6 meses: \_\_\_\_\_

Tipo de leucemia: \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico: \_\_\_\_\_

Forma clínica de presentación: anemia \_\_\_\_\_, fiebre \_\_\_\_\_, hepatomegalia \_\_\_\_\_, esplenomegalia \_\_\_\_\_, dolor osteoarticular \_\_\_\_\_, manifestaciones purpúricas \_\_\_\_\_, edemas y/o ascitis \_\_\_\_\_, úlceras \_\_\_\_\_

Complicaciones: infecciones \_\_\_\_\_, hemorragias \_\_\_\_\_

Otros síntomas: \_\_\_\_\_

Tratamiento oncológico \_\_\_\_\_

Otros tratamientos: \_\_\_\_\_

Otra enfermedad: \_\_\_\_\_

## HOJAS DE METADATOS

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

<b>Título</b>	Parámetros Bioquímicos Y Hematológicos En Pacientes Diagnosticados Con Leucemia Antes, Durante Y Después De La Aplicación De Quimioterapia, Cumaná, Estado Sucre
---------------	--

Autor:

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
<b>Acuña Hidrogo, María Francia Del Valle</b>	<b>CVLAC</b>	<b>20.063.134</b>
	<b>e-mail</b>	<b>mariafranciaacu@gmail.com</b>

Palabras o frases claves:

**leucemia, parámetros bioquímicos y hematológicos.**

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias de la salud	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Se evaluaron algunos parámetros bioquímicos y hematológicos en pacientes diagnosticados con leucemia que asistieron a la consulta de Hematología del Servicio Autónomo Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, antes, durante y después del primer ciclo de quimioterapia, entre los meses de enero a diciembre del año 2015. La muestra total estudiada fue de 19 pacientes, de los cuales solo a 6 se les realizó el seguimiento completo. Se les tomó una muestra de sangre para la determinación de hemoglobina, hematocrito, glicemia, colesterol total, triglicéridos, proteínas totales, albúmina y hierro. Las determinaciones hematológicas se realizaron en un equipo automatizado marca Beckman Coulter, modelo ACT-Diff. La determinación de los parámetros bioquímicos se realizó en un equipo automatizado marca Olympus, modelo AU640, mediante técnicas colorimétricas. Del mismo modo, se les aplicó una encuesta con el propósito de establecer asociación entre la edad y el género con el tipo de leucemia. Los resultados reportaron una distribución del 53,00% de pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) y un 21,00% con leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia mieloide crónica (LMC). No se encontró diferencia estadística significativa entre los parámetros hematológicos como hemoglobina y hematocrito, de igual manera no se encontró diferencia estadísticamente significativa para los parámetros bioquímicos como la glicemia, el colesterol, las proteínas totales, albúmina y el hierro; sin embargo se mostraron valores significativos para los triglicéridos. No se encontró asociación estadística significativa entre las leucemias y los factores epidemiológicos (edad y género). El análisis de estos metabolitos durante el ciclo de quimioterapia, pueden ser empleados como marcadores de la respuesta al tratamiento.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
<b>Arda Kazanjian</b>	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	14.126.744
	e-mail	ardakkbb@gmail.com
	e-mail	
<b>Daxi Caraballo</b>	ROL	CA <input checked="" type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	5.859.659
	e-mail	daxicaraballo@gmail.com
	e-mail	
<b>Chelita Hernández</b>	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
<b>Yusulbeth Ponce</b>	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2017	Marzo	24

Lenguaje: SPA

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

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis-acuñam.doc	Application/word

Alcance:

Espacial: \_\_\_\_\_ (Opcional)

Temporal: \_\_\_\_\_ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciada en Bioanálisis

Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciada

Área de Estudio: Bioanálisis

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

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



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CU Nº 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 Nº 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.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
SISTEMA DE BIBLIOTECA  
RECIBIDO POR *Martínez*  
FECHA *5/8/09* HORA *5:30*

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

*Juan A. Bolaños Currello*  
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

**Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso- 6/6**

**Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009) :** “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



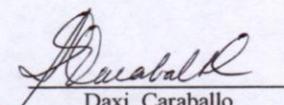
---

María Acuña  
**Autor**



---

Arda Kazanjian  
**Asesor**



---

Daxi Caraballo  
**Coasesor**