



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

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y HEMOSTÁTICOS COMO PREDICTORES
DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA
MIELOCÍTICA CRÓNICA, QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE
HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. LUIS ORTEGA,
PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA
(Modalidad: Tesis de Grado)

FERNANDO JOSÉ GONZÁLEZ AVILA

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

CUMANÁ, 2024



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
 VENEZUELA
 VICERRECTORADO ACADÉMICO
 DEPARTAMENTO DE BIODIAGNÓSTICO

VEREDICTO

Señores: **MARÍA BERMÚDEZ, ARDA KAZANJIAN Y ERIKA HANNAOUI** en su nombre como **Jurado Examinador**, ratificando por el Consejo de la Escuela de Ciencias, a recomendación de la Comisión de Trabajos de Grado del Departamento de Biondiagnóstico para emitir su voto sobre el Trabajo de Grado titulado **"PARAMETROS HEMATOLÓGICOS Y HEMOSTÁTICOS COMO PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÓNICA, QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA"** (modalidad Tesis de Grado) presentado por el **Dr. FERNANDO JOSÉ GONZÁLEZ ÁVILA** con Cédula de Identidad N° 19.434.466, en la modalidad Tesis de Grado, según lo establecido en el AOB N° 2202 y como requisito parcial para optar al título de Licenciado en Biondiagnóstico, decidimos que dicho trabajo ha sido aprobado.

En fe de lo anterior se levanta la presente Acta en Carumá, a los veintitrés días del mes de octubre del año mil novecientos...

Asesor (a): Profa. Erika Hannaoui 
 Jurado Principal Profa. María Bermúdez 
 Jurado Principal Profa. Arda Kazanjian 



ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
RESUMEN	vi
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	1
Población	1
Normas de Bioética.....	1
Obtención y Procesamiento de las Muestras	1
Determinación de Hemoglobina	2
Determinación de Hematocrito	2
Determinación del Contaje de Leucocitos	2
Determinación de Plaquetas.....	3
Determinación del Tiempo de Protrombina.....	3
Determinación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada.....	4
Determinación de Fibrinógeno	4
Análisis Estadístico.....	5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	1
RECOMENDACIONES	15
ANEXOS	25
HOJAS DE METADATOS	32

DEDICATORIA

A

Dios todopoderoso, El Cristo del Buen Viaje y la Virgen del Valle por darme la fortaleza y no dejarme caer para lograr esta meta.

Mi Padre Fernando González⁺, que desde el cielo me guió por el camino correcto. Te extraño y te adoro.

Mi madre Lila Ávila, por su apoyo incondicional, fortaleza y saberme guiar junto con mi padre por este buen camino.

Mi hijo Fernando José, mi mayor motivación y fuerza ¡Te amo con toda mi alma hijo!

Mi esposa Emicelys Bellorín, por compartir tu vida conmigo y apoyarme en las buenas y malas, especialmente en el desarrollo de este trabajo ¡Te Amo!

Mi tía Delvalle, quien me enseñó que con constancia si se puede, otra madre para mí y por eso me siento afortunado.

Mi hermana Sheilly Frontado y mi cuñado José Francisco Romero, por ser incondicionales conmigo en todo momento.

Mis compañeros de estudio, con quienes compartí los mejores momentos de mi vida universitaria.

AGRADECIMIENTO

A

Mi asesora Profesora Erika Hannaoui, por su valioso apoyo, orientación, asesoramiento, y disponibilidad para culminar este trabajo ¡GRACIAS!

Al Profesor Miguel Campos por sus conocimientos aportados, confianza, dedicación y disponibilidad para realizar este trabajo ¡MUCHAS GRACIAS!

El licenciado Alejandro Velásquez, por su dedicación y ayuda profesional, gracias por su apoyo.

El personal del Hospital Dr. Luis Ortega de Porlamar, quienes de una u otra forma colaboraron en los procedimientos metodológicos del trabajo investigativo y muestra poblacional.

Todos mis profesores de la carrera, especialmente al Prof. Miguel Campos, por darme la orientación y así lograr obtener las herramientas necesarias para el ejercicio del Bioanálisis.

La casa más alta, UDO-SUCRE, por darme la oportunidad de estudiar y culminar esta carrera.

Mis compañeros de estudio, con quienes compartí los mejores momentos de mi vida universitaria.

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Valores de hemoglobina en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, y en el grupo control, agosto a diciembre 2021 ----- 1
- Tabla 2.** Valores de hematocrito en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.----- 2
- Tabla 3.** Valores de leucocitos en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021. ----- 4
- Tabla 4.** Valores de plaquetas en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021. ----- 6
- Tabla 5.** Tiempo de protrombina en individuos con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.----- 8
- Tabla 6.** Tiempo de tromboplastina parcial activada en individuos con leucemia mielocítica crónica, que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta. ----- 8
- Tabla 7.** Valores de fibrinógeno en pacientes con leucemia mielocítica crónica, que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.----- 10

RESUMEN

Se evaluaron parámetros hematológicos y hemostáticos como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con leucemia mielocítica crónica (LMC), que asistieron a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, durante el período de tiempo comprendido entre agosto y diciembre del año 2021. Se procesó un total de 40 muestras de sangre y plasma sanguíneos de 20 pacientes con LMC y 20 sujetos aparentemente sanos, designados como grupo control. A cada integrante se les practicó el método de venopunción para la obtención de las muestras de sangre necesarias para la determinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina, hematocrito y cuenta leucocitaria; y hemostáticos como la cuantificación de plaquetas, determinación de las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y niveles de fibrinógeno. En la evaluación estadística de los datos, se aplicó la prueba de varianza simple (ANOVA). Los resultados más relevantes muestran diferencias estadísticas altamente significativas para las variables Hb y Hto ($p < 0,001^{***}$), mientras que la concentración de leucocitos no mostró diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$ ns). El nivel promedio plaquetario ($\bar{x} = 229,60 \times 10^9/l$) de los pacientes oncológicos, demostró diferencias estadísticas significativas ($p = 0,0442^*$) al compararse con el valor del grupo control ($\bar{x} = 267,80 \times 10^9/l$). El promedio de TP reveló que no existen diferencias significativas al compararlo con respecto al control ($\bar{x} = 12,85$; $12,70$ s, $p > 0,05$ ns); no obstante, la variable TTPa presentó diferencias estadísticas significativas ($\bar{x} = 33,10$; $32,25$ s, $p < 0,05^*$). En cuanto al fibrinógeno se hallaron diferencias ($\bar{x} = 316,20$; $225,10$ mg/dl, $p < 0,001^{***}$) altamente significativas entre los promedios valorados. Con base en estos resultados se concluye que, las variables hematológicas Hb y Hto demostraron la presencia de anemia moderada en los pacientes con la neoplasia anteriormente señalada, lo que puede deberse a mecanismos fisiopatogénicos propios de la enfermedad en los pacientes oncológicos. Las variables hemostáticas como las plaquetas, TP, TTPa y fibrinógeno en promedio no se hallaron alteradas en los sujetos en estudio en relación a valores anteriormente estandarizados a pesar de haber hallado diferencias estadística significativa para estos parámetros referidos; por lo que se puede inferir, que no existe riesgo de enfermedad cardiovascular, de tipo hemorrágico o isquémico, atribuibles a alteraciones hemostáticas en los pacientes con LMC evaluados, para el momento de realización de esta investigación.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad que se desarrolla al producirse cambios en un grupo de células normales del organismo que tienen un crecimiento "anómalo e incontrolado" y producen tumores. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2020 esta patología, fue la causa de casi 10 millones de muertes en todo el mundo, cerca del 70,00% de esas muertes se registraron en países de ingresos bajos y medio (OMS, 2021). En las Américas, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad, en el 2022, causó 1,4 millones de muertes, un 45,10% de ellas eran personas de 69 años de edad o más jóvenes, mientras el número de casos de cáncer en la Región de las Américas se estimó en 4,2 millones en 2022 (OPS, 2022).

Dentro de las enfermedades oncológicas se encuentran las leucemias, que son un grupo heterogéneo de desórdenes hematopoyéticos, las cuales pueden diferir en presentación y evolución (Fauci, *et al.*, 2008). La leucemia más común en adultos es la leucemia mieloide aguda, seguida por la leucemia linfocítica crónica, la leucemia mieloide crónica (LMC) y la leucemia linfocítica aguda (Morales *et al.*, 2010).

La leucemia mieloide crónica (LMC), ha sido definida como una enfermedad maligna, que afecta a las células madre hematopoyéticas, y que pone gravemente en peligro la vida de los pacientes que la padecen. Esta leucemia se origina por la presencia del cromosoma Filadelfia (Ph) en los pacientes que la padecen, el cual resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, y genera la yuxtaposición de los genes *BCR* y *ABL1*, dando origen a una proteína oncogénica (BCR-ABL) con actividad de tirosina kinasa incrementada, alterando las vías de proliferación y supervivencia de las células mieloides. Según el punto de ruptura de los genes *BCR* y *ABL1*, se generan distintos rearrreglos (b2a2 o b3a2, e1a2 y e19a2), dando lugar a proteínas de distintos pesos moleculares (P210, P190, P230). En la mayoría de las LMC, se puede detectar el transcripto de la isoforma P210, pero se han descrito casos con P190, P230 u otras con menor frecuencia (Sociedad Argentina de Hematología, 2019; Ma *et al.*, 2022; Roa,

2022).

La oncoproteína causante de la enfermedad, no sólo altera la producción de células mieloides, a su vez, provoca una serie de trastornos sanguíneos que, previamente han sido descritos como factores de riesgo cardiovascular, siendo éstos, el estado anémico, alteración de células inflamatorias, incremento de factores de coagulación, entre otros. El mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia permitió el desarrollo de tratamientos blanco-moleculares como inhibidores de la tirosina kinasa (ITK), logrando una ventaja significativa en la sobrevida de estos pacientes, dada la gran efectividad en la inactivación de la proteína oncogénica (Sociedad Argentina de Hematología, 2019; Ma *et al.*, 2022; Roa, 2022).

El trastorno hematológico mieloproliferativo de la LMC, que se origina a partir de una célula madre transformada de la médula ósea, se caracteriza fenotípicamente por una proliferación excesiva de leucocitos (leucocitosis) con acumulación de células mieloides y sus precursores, lo que ocasiona anemia, aumento anormal de plaquetas (trombocitosis) y del tamaño del bazo (esplenomegalia) (Apperley, 2015; García *et al.*, 2016; Liesveld y Lichtman, 2016).

La LMC sin tratamiento, experimenta 3 fases o una evolución trifásica: etapa inicial o crónica, relativamente benigna, con duración media de 5 a 7 años, relativamente fácil de controlar, pero si la enfermedad no es tratada de manera oportuna o existe un fracaso terapéutico, esta progresa a una fase de inestabilidad, conocida como aceleración; donde ocurre un empeoramiento de la anemia, trombocitopenia o trombocitosis progresiva, esplenomegalia persistente o que empeora, evolución clonal, aumento de los basófilos de sangre, y aumento de los blastos en médula ósea o sangre (hasta 19,00%) y, posteriormente, de no mostrar mejoría pasa a una transformación terminal, llamada crisis blástica, en la cual existe una acumulación de blastos en sitios extramedulares (hueso, sistema nervioso central, los ganglios linfáticos, la piel), y los blastos en la sangre o la médula ósea aumentan hasta $\geq 20, 00\%$. Se considera importante mencionar que, la fase blástica induce complicaciones fulminantes que se

asemejan a las de la leucemia aguda, como sepsis y hemorragia; sin embargo, algunos pacientes evolucionan directamente de la fase crónica a la blástica (Apperley, 2015; García *et al.*, 2016; Liesveld y Lichtman, 2016; Emadi y York, 2023).

Esta neoplasia fue la primera enfermedad maligna en la cual se demostró una anomalía genética adquirida y es considerada el modelo molecular de leucemia mejor estudiado. La edad promedio de su aparición es alrededor de los 53 años y la incidencia máxima es entre los 30 y los 40 años. Predomina ligeramente en varones, con una relación de 1,3:1 (Pavón *et al.*, 2005; Riva *et al.*, 2018).

La LMC es un tipo de cáncer de tejido blando, y en relación al estado anémico en el paciente oncológico, se ha descrito que, la progresión del mismo, su tratamiento y las comorbilidades pueden ser los causantes de tal condición. Existe evidencia experimental que asocia una baja masa eritrocitaria con la proliferación de células tumorales. El paciente oncológico presenta mayor riesgo de sangrado y coagulopatía en relación a los factores relacionados con la biología del tumor (Cata y Gottumukkala, 2014; Cata, 2015; Díaz *et al.*, 2015).

Por otra parte, es conocido que los pacientes oncológicos no escapan al padecimiento de enfermedades cardiovasculares (ECV), como consecuencia de la misma oncogénesis o por efectos secundarios a tratamientos para la misma. Con respecto a estas afecciones relacionadas con la circulación sanguínea, se ha descrito que las ECV son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen: la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, las arteriopatías periféricas, la cardiopatía reumática, las cardiopatías congénitas y las trombosis venosas profundas y embolias pulmonares, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016 y Castro *et al.*, 2018). Sobre la mortalidad por causa cardiovascular, se ha informado que 7,40 millones de muertes ocurridas en la población general, se deben a cardiopatía coronaria y 6,70 millones a accidentes cerebrovasculares (ACV). Los ataques al corazón y los ACV suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro (Gorritia *et*

al., 2015; Castro *et al.*, 2018; Torres *et al.*, 2018).

En la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares han sido implicados varios factores de riesgo, dentro de los cuales se encuentran los no modificables como la edad, el sexo y los antecedentes genéticos. Además, existen los factores de riesgo clásicos, que pueden ser modificables, como hipertensión arterial, obesidad, dislipidemias, tabaquismo, diabetes mellitus, entre otros. En la enfermedad cardiovascular aterosclerótica subclínica y la lesión de órgano diana, se mencionan los más recientemente denominados biomarcadores de riesgo de aterosclerosis, los cuales son pruebas analíticas, además de imagen, que pueden detectar el daño vascular varios años antes de la aparición de sintomatología, que permiten corregir los factores de riesgo cardiovascular modificables o incluso instaurar tratamientos para evitar la progresión de la enfermedad aterosclerótica (Roa, 2022).

Estos biomarcadores, pueden ser definidos como indicadores que pueden ser medidos de forma cualitativa o cuantitativa y que, cuando están alterados pueden ser correlacionados con la patogénesis de la enfermedad o manifestación de la misma; siendo éstos, la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), moléculas de adhesión, homocisteína, marcadores de la disfunción endotelial, factores de la coagulación, como la trombomodulina, dímero D, factor von Willebrand y fibrinógeno, entre otros (Stec *et al.*, 2000; Ridker *et al.*, 2008; Kaptoge *et al.*, 2010; Strimbu y Travel, 2010; Veerana *et al.*, 2011; Karakas *et al.*, 2012; Sarwar *et al.*, 2012; Upadhyay, 2015; Ridker *et al.*, 2017; Traghella *et al.*, 2018; De Vries *et al.*, 2019).

En cuanto a la formación de fibrina alrededor de los tumores se asoció con su evolución y crecimiento desde 1878. La influencia de muchos factores, tales como la liberación de sustancias procoagulantes por el tumor mismo, necrosis tumoral, infección, radioterapia y quimioterapia afectan profundamente el sistema de coagulación (Rickles y Edwards, 1983; Rickles *et al.*, 1983; Bick, 1992; Alonso *et al.*, 2022).

Entre los componentes de la sangre involucrados en su coagulación, se describen a

las plaquetas y al fibrinógeno. Se ha demostrado que el fibrinógeno plasmático se constituye como un factor de riesgo en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, donde, además de sus funciones en la hemostasia, el fibrinógeno cumple un papel importante dentro del proceso de aterotrombosis (Pola *et al.*, 2001; Simarro, 2015; Guerrero *et al.*, 2016).

El fibrinógeno, es una proteína estructural que da origen a la fibrina, participa como puente entre plaquetas para su agregación y es un sustrato para la interacción con otras proteínas de la coagulación. Es una proteína reactante de fase aguda cuya concentración aumenta de 2 a 20 veces como resultado de una respuesta inflamatoria de diferentes causas (Simarro, 2015; López, 2016; Vargas, 2017).

En la literatura se ha informado que el fibrinógeno desempeña un importante papel en el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis, a través de los siguientes mecanismos: 1) promueve la aterosclerosis, al infiltrar la pared muscular de una arteria con disfunción endotelial, estimulando la proliferación de células musculares lisas y la captación de lípidos por los macrófagos, 2) produce un aumento de la viscosidad plasmática, donde el fibrinógeno contribuye en un 30,00%, dado su alta masa molar y forma asimétrica y 3) incrementa la agregabilidad plaquetaria, donde el fibrinógeno sirve como un mecanismo hemostático primario una vez que ocurre el daño vascular; donde la glicoproteína IIb/IIIa, de las plaquetas, actúa como receptor del fibrinógeno (Simarro, 2015; Cortina, 2016).

En las últimas dos décadas, estudios epidemiológicos han mostrado que niveles elevados de fibrinógeno plasmático se relacionan con el riesgo de patología isquémica cerebral, coronaria y vascular periférica, constituyéndose como un predictor independiente de eventos cardiovasculares iniciales y recurrentes (Simarro, 2015).

Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre. Entre sus funciones se les atribuye el mantenimiento de la integridad vascular, interrupción inicial de la hemorragia mediante la formación del tapón plaquetario o tromboblanco, estabilización del tapón mediante los factores necesarios para la formación de fibrina, retracción del

trombo y la restauración del endotelio vascular mediante la producción de factores de crecimiento. Igualmente, se les atribuye participación importante en la aterogénesis y la formación del trombo arterial, de ahí a que el estudio de su funcionalidad parezca potencialmente útil como marcador de aterotrombosis (Borge, 2011; Huerta y Cela, 2018).

La hemostasia se subdivide en dos sistemas fisiológicos importantes, la hemostasia primaria, etapa en la cual se lleva a cabo la interacción entre el endotelio y la plaqueta, y el sistema de la coagulación. Este proceso se desarrolla en varias etapas. Cuando se lesiona un vaso, éste se contrae (vasoconstricción), las plaquetas se adhieren al subendotelio (adhesión plaquetaria) y luego son activadas (activación); finalmente, se segrega su contenido granular (secreción). Las plaquetas se despliegan en el subendotelio y se agregan (agregación), para formar un trombo plaquetario que será reforzado por la formación de fibrina en su superficie. A continuación, el coágulo se retrae y se impermeabiliza (Grimaldo, 2017).

En condiciones fisiológicas, la hemostasia primaria funciona en forma equilibrada, entre elementos celulares y proteicos, manteniendo la sangre fluida dentro de los vasos. Esto se lleva a cabo gracias a las importantes funciones que desempeña la célula endotelial, con funciones específicas de trombo-regulación, y las plaquetas, que están capacitadas para reaccionar ante una lesión del vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón que detiene la hemorragia (Martínez, 2006).

Se habla de trombofilia cuando existe una alteración en el sistema de la hemostasia, que predispone a la trombosis, siendo primaria cuando se repite a nivel familiar (hereditaria) o secundaria, cuando se asocia a un factor adquirido de riesgo, que puede ser transitorio o permanente, comúnmente asociado a otra enfermedad. Estos estados protrombóticos pueden verse favorecidos por la disminución de los inhibidores fisiológicos de la coagulación o por el aumento de los factores de la coagulación (Almeida, 2000; Srur *et al.*, 2004).

Cuando se evalúa el riesgo trombótico en el laboratorio clínico, habitualmente se

estudian los factores de la coagulación, globalmente, por medio del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), o individualmente por la cuantificación del fibrinógeno. La detección de un desbalance hemostático puede representar un estado de hipercoagulabilidad y contribuir al incremento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular (Lena y Raymondo, 2007).

Epidemiológicamente, en la literatura se ha informado que, entre el 30,00 y el 90,00% de los pacientes con cáncer presentan anemia. Los rangos correspondientes establecidos por la OMS para clasificar la severidad de la anemia señalan que ésta es leve cuando los valores de hemoglobina (Hb), en g/dl, están entre 10,00-10,90; moderada, cuando se encuentran entre 7,00 y 9,90, y grave al hallarse en cifras menores de 7,00, en hembras no embarazadas. En varones, la severidad de la anemia es leve a valores de Hb (g/dl) entre 10,00-12,90; moderada, entre 8,00-10,90, y grave cuando esta proteína es menor de 8,00, tomando como punto de comparación los valores de referencia mínimos estandarizados de Hb a nivel del mar (Knight *et al.*, 2004; OMS, 2011; Gilreath *et al.*, 2014).

Por otra parte, se ha informado que la frecuencia de enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad arterial oclusiva periférica, enfermedad isquémica coronaria y ACV en la población con LMC sin tratamiento, es 0,80%, distinta a la observada en pacientes tratados con ITK (Inhibidores de tirosina quinasa), que oscila entre 0,10 y 10,60% (Chai, *et al.*, 2016).

Se ha reportado que, los pacientes con LMC presentan riesgo trombótico y las ECV se +mantienen como la primera causa de muerte en Venezuela y el mundo, es importante la identificación de los factores más frecuentes en el desarrollo de cardiopatía isquémica y una vez determinados, establecer medidas preventivas para que se mantengan dentro de los límites adecuados y en caso de que estén alterados, intervenir para modificarlos. De allí la importancia de evaluar parámetros hematológicos y hemostáticos como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con LMC, atendidos en el Banco de Sangre del Hospital Dr. Luis Ortega de Porlamar, estado Nueva Esparta.

METODOLOGÍA

Población

La muestra poblacional estuvo constituida por un total de 40 pacientes de ambos géneros, 20 con diagnóstico clínico de leucemia mielocítica crónica (LMC), que asistieron al Banco de Sangre del Hospital Dr. Luis Ortega de Porlamar, estado Nueva Esparta, durante el periodo agosto a diciembre de 2021; y 20 individuos aparentemente sanos que fueron utilizados como grupo control, a fin de establecer diferencias en los parámetros evaluados. Se realizó un muestreo por conveniencia, por lo que no fue necesario aplicar un método probabilístico. Los 20 pacientes con LMC fueron aportados por el clínico hematólogo, coordinador del área de banco de sangre del establecimiento de salud antes referido, al igual que los 20 controles.

Normas de Bioética

El presente estudio se llevó a cabo según las normas de ética de la Asociación Médica Mundial (AMM, 2022) para trabajos de investigación en humanos, según la declaración de Helsinki. A cada paciente se le informó acerca de los objetivos que se pretendían alcanzar con la realización de este estudio y se le solicitó por escrito su consentimiento de inclusión. No se comprometió bajo ningún aspecto la integridad de los pacientes (Anexo1). Además, cada uno de éstos participó en una encuesta donde se consultaron datos clínico-epidemiológicos, de interés para la investigación (Apéndice 1).

Obtención y Procesamiento de las Muestras

Se recolectaron 10,00 ml de sangre después de un ayuno de 12 horas, por punción venosa de la fosa antecubital con jeringa desechable estéril y aguja 21 x 1^{1/2}. Del volumen total obtenido, se añadieron 4,50 ml en un tubo de ensayo de plástico con 0,5 ml de citrato de sodio al 3,80% como anticoagulante, para la determinación de fibrinógeno y tiempos de coagulación. Así mismo, se colocaron 5,00 ml en un tubo de ensayo con 1 gota de anticoagulante sal dipotásica del ácido etilendiaminotetracético al 10,00%

(EDTA-K₂), para la determinación de los parámetros hematológicos. Las muestras de sangre anticoaguladas con citrato de sodio se centrifugaron a 3 500 rpm durante 10 minutos, para la obtención de los plasmas, que fueron separados y trasvasados a tubos de ensayo seco y limpio, para su inmediato procesamiento.

Determinación de Hemoglobina

Para la cuantificación de hemoglobina se utilizó el método cianometahemoglobina, donde la hemoglobina se oxidó por acción del ferrocianuro de potasio a metahemoglobina y el cianuro de potasio proporcionó los iones cianuro y formó la cianometahemoglobina. La capacidad de absorción de la solución se midió en un espectrofotómetro a 540 nm de longitud de onda. Valores de referencia: hombres: 13,60-17,50 g/dl; mujeres: 12,00-15,50 g/dl (Balcells, 1986).

Determinación de Hematocrito

El hematocrito, es la medida del porcentaje (%) de masa globular en relación con el total de la muestra sanguínea contenida en un tubo para tal fin. Para esta medición se aplicó el micrométodo, el cual consistió en llenar las $\frac{3}{4}$ partes de un tubo capilar con una muestra de sangre anticoagulada (Balcells, 1986). Se selló un extremo del tubo con plastilina, se colocó en una microcentrífuga a 15 000 rpm durante 10 minutos y luego se leyó en la tabla de microhematocritos. Valores de referencia: hombres: 39,00-49,00%; mujeres: 35,0-45,00% (Tietz, 1970).

Determinación del Contaje de Leucocitos

Para el recuento de leucocitos se preparó una dilución (1/20) de la sangre con líquido de Turck (Solución hipotónica de ácido acético glacial, violeta de genciana al 1,00% y agua destilada). El ácido acético provoca la ruptura de los hematíes (lisis) y el azul de metileno o violeta de genciana tiñe el núcleo de los leucocitos, permitiendo una mejor observación de los mismos. Para ello, se dispensaron, en un tubo de ensayo, 0,38 ml de líquido de Turck y 0,02 ml de sangre, agitándose varias veces. El recuento se llevó

a cabo en un volumen determinado de la muestra, utilizando la cámara de Neubauer o hemocitómetro y, posteriormente, se hicieron los cálculos que se reportaron en leucocitos $\times 10^9/l$. Los valores de referencia se sitúan entre 4,40-11,30 $\times 10^9/l$ (Torrens, 2015; Rivadeneyra *et al.*, 2020).

Determinación de Plaquetas

Para determinar las plaquetas se utilizó el método de Brecher-Cronkite. Basados en el mismo, se preparó una dilución de la sangre 1/100 con oxalato de amonio al 1,00%, observando el número de plaquetas presentes en el retículo de la cámara de Neubauer y calculando el conteo plaquetario por unidad de volumen. Se describe como valores de referencia aquellos ubicados entre 140,00 a 400,00 $\times 10^9/l$ (Kordich *et al.*, 1990; Torrens, 2015).

Determinación del Tiempo de Protrombina

La cuantificación del tiempo de protrombina (TP) consistió en dispensar 100,00 μl de plasma citratado en un tubo de vidrio 11x75 mm, los cuales fueron incubados en baño de María a 37°C, durante 1 minuto; seguidamente se adicionaron 200,00 μl de tromboplastina cálcica (previamente incubada en baño de María) y se agregaron al tubo con los 100,00 μl de plasma, se activó simultáneamente un cronómetro, se mezclaron durante 8 segundos (s) dentro del baño, para luego sacar e inclinar cada segundo hasta la observación del coágulo de fibrina, momento en el cual se detuvo el cronómetro y el tiempo transcurrido representó el TP de la muestra. Luego se procedió a determinar el TP del plasma control para calcular la razón dividiendo el PT paciente entre PT Control. (VR: Razón: 0.8 – 1.2)

En condiciones ideales, se espera que la formación del coágulo en el plasma control se desarrolle al cabo de 11,00 a 14,00 segundos, los que representan el intervalo de valores de referencia para este método (Kordich *et al.*, 1990). Esta técnica evalúa el sistema extrínseco de la coagulación, midiendo la formación de un coagulo en presencia de un exceso de factores tisulares. Este es muy sensible al defecto de factores II, V, VII

Y X.

Determinación del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada

La detección del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), se realizó colocando 100,00 μ l, de plasma sanguíneo en un tubo de ensayo de vidrio de 11 x 75 mm y se incubaron en baño de María, a 37 °C, durante 1 minuto, al cabo del cual se le adicionaron 100,00 μ l de cefalina con activador y se mantuvieron en incubación 1 minuto adicional; posteriormente, se agregaron 100,00 μ l de cloruro de calcio (0,025M), previamente incubado en baño de María, momento en el cual se activó un cronómetro, se mezcló durante 20 segundos dentro del baño, luego se sacó y se comenzó a inclinar el tubo cada segundo hasta la observación de las primeras mallas de fibrina. En este momento se detuvo el cronómetro y el tiempo registrado representó el TTPa para la muestra. Luego se procedió a determinar el TTPa del plasma control. Donde el valor del TTPa del plasma control es de (25,00 – 35,00 s). Luego calculó la diferencia restando el TTPa paciente menos TTPa control. (VR: \pm 6,00 s).

Este método se fundamenta en medir el tiempo de coagulación del plasma, en presencia de una tromboplastina parcial (cefalina) con activador (ácido elágico), la cual sustituye la acción de los fosfolípidos de la membrana plaquetaria. Esta prueba refleja la integridad global del sistema intrínseco de la coagulación, siendo sensible a la deficiencia de los factores que intervienen en la primera fase (XII, XI, IX y VIII). (Kordich *et al.*, 1990).

Determinación de Fibrinógeno

Para la determinación de fibrinógeno se aplicó el método de coagulación descrito por Clauss (1957), que consistió en hacer una dilución 1/10 del plasma con el buffer de fibrinógeno, luego se trasvasó dicha solución a un tubo de ensayo (100,00 μ l) y se incubó a 37 °C, durante 4 minutos, luego se añadió 50,00 μ l de reactivo fibrinógeno y se llevó a el equipo para la medición (winner lab.fibrítimer).dicho equipo estaba previamente calibrado con una curva de calibración que se ingresa al encenderlo. Esta

técnica se fundamenta en que el plasma citratado en presencia de un exceso de trombina, convierte al fibrinógeno en fibrina. La concentración de fibrinógeno fue inversamente proporcional al tiempo en que se forma el coágulo. Los valores de referencia para esta determinación se ubican entre 200,00 a 400,00 mg/dl (Guerrero y López, 2015).

Análisis Estadístico

Los resultados de esta investigación se presentan en tablas (estadísticas descriptivas). La prueba de análisis de varianza simple (ANOVA) se aplicó para evaluar las variaciones entre los parámetros hematológicos (concentración de hemoglobina, hematocrito y cuenta leucocitaria) y hemostáticos (contaje plaquetario, TP, TTPa y concentración de fibrinógeno) de los grupos estudiados y las posibles diferencias significativas entre ambos (Sokal y Rohlf, 1981).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el total (n=20) de los pacientes con leucemia mielocítica crónica (LMC) evaluados, 14 eran hembras y 6 eran varones, lo que demuestra una mayor prevalencia (70,00%) de LMC en el sexo femenino con respecto al masculino en el grupo oncológico valorado. Estos resultados no se relacionan con lo establecido en la literatura, basada en datos epidemiológicos sobre la enfermedad en otras poblaciones, según los cuales la misma predomina ligeramente en varones (Meza *et al.*, 2022). Lo que podría deberse a una mayor exposición de las mujeres valoradas a factores predisponentes al desarrollo de la enfermedad, como la ocupación, si ésta está relacionada con exposición de radiaciones, manejo de sustancias que contengan benceno, la edad, entre otros. Por lo tanto, sería interesante realizar investigaciones que busquen la asociación de la LMC con factores de riesgo.

En las tablas 1 y 2, se muestran los valores promedio de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto), respectivamente; determinados en pacientes con LMC y en sujetos aparentemente sanos (grupo control). Se observa que se obtuvieron diferencias estadísticas altamente significativas entre el promedio de cada una de estas variables, del grupo con LMC con respecto al grupo de sujetos aparentemente sanos (Hb: Fisher=99,89 y $p < 0,001^{***}$; Hto: Fisher=101,12 y $p < 0,001^{***}$).

Tabla 1. Valores de hemoglobina en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, y en el grupo control, agosto a diciembre 2021

Grupos	n	Rango (g/dl)	\bar{x} (g/dl)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	7,00-12,80	9,29	1,42		
					99,89	***
Control	20	11,50-14,10	12,90	0,77		

n: número de pacientes; LMC: Leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar y ***: diferencias altamente significativas ($p < 0,001$).

Tabla 2. Valores de hematocrito en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.

Grupos	n	Rango (%)	\bar{x} (%)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	22,00-40,00	29,05	4,41		
Control	20	36,00-44,00	40,35	2,41	101,12	***

n: número de pacientes; LMC: Leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar y ***: altamente significativo ($p < 0,001$).

Los valores promedio obtenidos de Hb ($\bar{x}=12,90$ g/dl) y Hto ($\bar{x}=40,35\%$) en el grupo control, se ubicaron dentro de los límites de referencia, a diferencia del grupo con LMC, que los mostraron más bajos que la población anteriormente señalada (Hb: $\bar{x} = 9,29$ g/dl y Hto: $\bar{x} = 29,05\%$, respectivamente). El promedio de Hb ($\bar{x}= 9,29$ g/dl), presente en el grupo de pacientes oncológicos, indican la presencia de anemia moderada, según la clasificación de la severidad de la anemia establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2011. Igualmente, la referida medida es inferior al valor mínimo considerado dentro de los valores más comúnmente encontrados en pacientes con LMC, en quienes se suele hallar concentraciones de Hb $>10,00$ g/dl; es decir, en los pacientes antes mencionados es más frecuente encontrar anemia leve (OMS, 2011; Emadi y York, 2023).

Los resultados de este estudio están en concordancia con lo establecido en otras investigaciones antecedentes, donde se evaluaron pacientes con neoplasias mieloproliferativas similares a la analizada, encontrando que hasta un 87,00% de la población estudiada presentan disminución de formas maduras eritroides y de la concentración de Hb, por una depleción progresiva de la médula ósea y progenitores hematopoyéticos (Polo *et al.*, 2014; Sultan *et al.*, 2016; Gómez y Jaime, 2017; Carbonel, 2021).

Por lo anteriormente planteado, se puede señalar que, en la población de interés para este estudio la presencia de anemia pudiese ser atribuida a mecanismos inherentes a la patología que están presentando los pacientes que la conforman; pues, según Zhou *et*

al. (2014), las neoplasias hematológicas, leucemias agudas y crónicas y mieloma múltiple, ocasionan mayor anemia por su mecanismo fisiopatológico de insuficiencia medular y daño renal. También, la anemia presente en los pacientes evaluados pudo ser debida a procedimientos médicos aplicados a los mismos (quimioterapia, radioterapia o extracciones sanguíneas).

Contrariamente, lo demostrado en esta investigación, en relación con los valores de Hb y Hto, no coinciden con un estudio descriptivo realizado en Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre enero y abril del 2010, en 772 pacientes con cáncer, donde la mediana del valor de Hb, en los evaluados fue de 12,45 g/dl (3,40 a 18,70 g/dl) y el valor promedio del Hto fue 37,80% (9,60-57,20%). En cuanto a la severidad de la anemia hallada, fue más frecuente la de tipo leve, seguida de la moderada y luego la severa (Paitan *et al.*, 2018). Es probable que los pacientes del estudio, antes referido, llevaran un mejor control de su patología mediante tratamientos contra la anemia.

Por otra parte, los resultados de este estudio se relacionan con los obtenidos por Paitan *et al.* (2018), en cuanto a que la anemia se halló más frecuentemente en los pacientes que padecían la neoplasia hematológica antes señalada, en el 100,00% de los pacientes evaluados. Además, en dicha investigación no se pudo determinar si la anemia fue un factor de riesgo independientemente de la severidad del cáncer. Sobre este aspecto, también se ha establecido que, tanto la anemia como el cáncer generan un deterioro significativo del estado funcional, complicaciones a nivel cardiovascular y también del sistema nervioso central (Aapro *et al.*, 2018).

Sobre las posibles causas de la anemia en la LMC, se sugiere que puede ocurrir como un efecto directo del cáncer (sangrado asociado al tumor, hemólisis, hiperesplenismo con hemofagocitosis, infiltración de la médula ósea), como resultado del tratamiento (quimioterapia, radioterapia, inhibidos de tirosinkinasa, anticuerpos monoclonales), otro mecanismo es a través de factores químicos producidos por el cáncer (citoquinas inflamatorias como interferón gamma e interleuquina y factor de

necrosis tumoral alfa) que pueden influir en la producción de eritropoyetina, e impedir el metabolismo del hierro (Mercadante *et al.*, 2000; Caro *et al.*, 2001; Knight *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2012; Gilreath *et al.*, 2014; Zhou *et al.*, 2014).

En la tabla 3, se presenta el valor promedio de la concentración de leucocitos en pacientes con LMC ($\bar{x}=10,89 \times 10^9/l$), siendo superior al valor medio obtenido en los pacientes controles ($\bar{x}=8,50 \times 10^9/l$); además, se observa que no existen diferencias estadísticas significativas (Fisher=2,10; $p>0,05$ ns) entre ambas cifras, esto quizás es debido a que se encontraron en valores próximos y dentro del intervalo de referencia.

Estos hallazgos señalan una respuesta inmune normal, en los evaluados, a pesar de los efectos adversos de esta patología. Lo que podría deberse a una adecuada respuesta de los pacientes a los tratamientos aplicados para controlar la enfermedad. También podría ocasionar la disminución de los leucocitos, el uso frecuente de antiinflamatorios u otros medicamentos aplicados para paliar síntomas derivados de la patología o por la coexistencia de otras patologías, siendo éstos: antiinflamatorios no esteroideos, tratamientos antitiroideos, antihistamínicos, antihipertensivos, entre otros que son inductores de agranulocitosis (Banchemo y Giacetto, 2002; Peña *et al.*, 2008).

Tabla 3. Valores de leucocitos en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.

Grupos	N	Rango ($\times 10^9/l$)	\bar{x} ($\times 10^9/l$)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	3,30-27,60	10,89	7069,32	2,10	Ns
Control	20	5,20-12,20	8,50	2131,71		

n: número de pacientes; LMC: Leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : Promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar y ns: no significativo ($p > 0,05$).

El promedio encontrado en este estudio, con respecto a los valores de leucocitos en los pacientes oncológicos, difiere de lo establecido en la literatura, según la cual la LMC se caracteriza por una proliferación excesiva de las referidas células (leucocitosis) (Apperley, 2015; Liesveld y Lichtman, 2016; Meza-Espinoza *et al.*, 2022). No obstante,

considerando el valor punto de corte máximo de leucocitos, obtenido en los pacientes con LMC de esta investigación, revelan la presencia de leucocitosis en alguno(s) de este grupo, lo que se corresponde con lo anteriormente planteado. En este mismo sentido, Apperley (2015), Liesveld y Lichtman (2016) y Jabbour y Kantarjian (2020), han indicado que, la LMC se caracteriza por cuentas de leucocitos de al menos $25,00 \times 10^9/l$, pero es común encontrar más de $100,00 \times 10^9/l$.

Dado que, el promedio de los contajes de leucocitos, en los pacientes de interés para esta investigación, no demostró alteración con respecto a los valores de referencia, este hallazgo sugiere que, el pronóstico de vida de quien o quienes tenían ese valor, o próximos al mismo, es favorable. Sin embargo, es importante destacar que, el valor máximo de leucocitosis ($27,60 \times 10^9/l$) hallado, refiere que en ese grupo de pacientes hay 10 que se encuentran en riesgo de enfermedad cardiovascular. Según Marcos (2023), cuando los niveles de leucocitos superan los $100,00 \times 10^9/l$, aparece un síndrome llamado leucostasis, cuyo incremento, persistente, permite la infiltración de estas células a tejidos de órganos mayores comprometiendo la funcionalidad de los mismos, aumentando el riesgo de sufrir un infarto de miocardio e ictus, además de afectar los pulmones y el sistema nervioso central (SNC).

La actividad hemostática, que permite determinar el riesgo cardiovascular en el grupo experimental, se evaluó a través de la cuantificación de plaquetas, determinación de los tiempos de coagulación: tiempo de protombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), así como la cuantificación de los niveles de fibrinógeno.

Al evaluar el nivel promedio plaquetario en pacientes con LMC, el resultado señala que existen diferencias estadísticas significativas (Fisher=4,33; $p=0,0442^*$) al compararse con el valor del grupo control (Tabla 4). Aunque estos valores están dentro del intervalo establecido de referencia, son menores ($\bar{x}=229,60 \times 10^9/l$) en pacientes con la neoplasia evaluada en comparación con los observados en individuos aparentemente sanos ($\bar{x}=267,80 \times 10^9/l$).

Estos resultados no son los esperados para pacientes con LMC, pues, según García *et al.* (2016) y Grimaldo (2017), esta neoplasia es de naturaleza mieloproliferativa, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración y donde es característico la elevación del número de plaquetas, aumentando el riesgo trombótico. Posiblemente, los hallazgos referidos en este estudio al respecto de las plaquetas en los leucémicos, se deban a la efectividad de los tratamientos oncológicos mielosupresores aplicados a los mismos.

Tabla 4. Valores de plaquetas en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.

Grupos	N	Rango ($\times 10^9/l$)	\bar{x} ($\times 10^9/l$)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	129,00-345,00	229,60	62,48	4,33	0,0442*
Control	20	191,00-396,00	267,80	53,04		

n: número de pacientes; LMC: Leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar y *: significativo ($p < 0,05$).

Dado que, en este estudio, en el grupo con LMC se encontraron niveles plaquetarios dentro de valores de referencia, es factible referir que, los pacientes de interés para la investigación no están mostrando riesgo de oclusiones microvasculares, arteriales, ni sangrado. Por lo tanto, se puede inferir que, para el momento de esta investigación los pacientes evaluados no presentaron riesgo cardiovascular atribuible a este factor o parámetro, como típicamente ocurre en estados de trombocitosis.

Por otro lado, de acuerdo con el valor mínimo encontrado en los resultados del conteo plaquetario de los pacientes con LMC, se observa que se encontró trombocitopenia leve en un sujeto ($\text{Min}=129,00 \times 10^9/l$) y, según el máximo, no se halló trombocitosis ($\text{Máx}=345,00 \times 10^9/l$). En cuanto a la trombocitopenia en las leucemias, los mecanismos causales que juegan un papel muy importante en su desarrollo se encuentran: infiltración medular, quimioterapia, radioterapia, sepsis y esplenomegalia o

hiperesplenismo. Otra alteración plaquetaria, como lo es su capacidad funcional, también puede estar disminuida, con ausencia de gránulos alfa y con poca respuesta a la agregación con estímulos como de la adenosina trifosfato (ADP) y adrenalina, como ocurre en la LMC, trombocitemia esencial y policitemia vera (Bick, 1992; Liesveld y James, 2023). La trombocitopenia, al igual que la disfunción plaquetaria, puede provocar sangrados (Jabbour y Kantarjian., 2018).

Aunque en este estudio no se observó trombocitosis, resulta importante destacar que esta alteración hematológica está involucrada principalmente en las oclusiones microvasculares que a menudo afectan los vasos de las partes distales de los miembros (que causan eritromelalgia), el ojo (que causa migraña ocular) o el sistema nervioso central (que causa ataque isquémico transitorio). Por otra parte, también se ha explicado que no todos los pacientes experimentan síntomas microvasculares, incluso cuando el recuento de plaquetas es alto (Liesveld y James, 2023).

En este mismo sentido, se ha considerado que la trombosis es una de las principales complicaciones asociadas con las enfermedades cardiovasculares, lo que resulta en infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que representan unas de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los eventos cardiovasculares adversos, en pacientes con arteriopatía coronaria, son el resultado de la ruptura o erosión de la placa ateromatosa en combinación con factores que promueven la trombosis oclusiva (Gawaz *et al.*, 2005; Liesveld y James, 2023).

En las tablas 5 y 6 se presentan, respectivamente, los valores de TP y TTPa, en los dos grupos evaluados. En relación a la primera variable mencionada, se observa que los resultados obtenidos se ubicaron dentro de los límites de referencia, el grupo con LMC obtuvo el mayor valor promedio ($\bar{x}=12,85$ s) con respecto a los controles ($\bar{x}=12,70$ s); no existen diferencias significativas al comparar los promedios entre sí ($F_s=0,35$; $p>0,05ns$). En la segunda variable referida (TTPa), el grupo experimental obtuvo el mayor valor promedio ($\bar{x}=33,10$ s) en comparación con el valor obtenido en el grupo control ($\bar{x}=32,25s$), encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($F_s=5,42$;

p<0,05*) para este tiempo de coagulación, aun cuando estos promedios están dentro del intervalo de referencia.

Tabla 5. Tiempo de protrombina en individuos con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.

Grupos	N	Rango (s)	\bar{x} (s)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	11,00-14,00	12,85	0,93	0,35	Ns
Control	20	12,00-14,00	12,70	0,66		

n: número de pacientes; LMC: leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar y ns: no significativo, p > 0,05.

Tabla 6. Tiempo de tromboplastina parcial activada en individuos con leucemia mielocítica crónica, que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta.

Grupos	n	Rango (s)	\bar{x} (s)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	32,00-35,00	33,10	1,16	5,42	*
Control	20	31,00-35,00	32,25	1,15		

n: número de pacientes; LMC: Leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar y *: significativo, p <0,05.

Estos resultados hemostáticos permiten inferir que los pacientes analizados no presentaban coagulopatías y el riesgo era bajo, por lo que se podía descartar la posibilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular, atribuibles a estos valores, al momento del estudio.

Al realizar el cálculo de La razón del TP se obtuvo valores medios para pacientes de 0.90 y con un rango (0.91 – 1.08). mientras que para los controles el valor medio fue 1.07 y el rango (1.0 – 1.16). y con respecto al cálculo de la diferencia del TTPa el valor medio para los pacientes fue igual para el control 0.85 s. mientras que el rango para los valores pacientes se ubicó (-1 a 2 s) y para el control de (0 a 2s). puesto que ambos grupos manejaban valores similares todos dentro de los valores referenciales , podemos

decir según estos parámetros que estos pacientes no presentan riesgos trombóticos o coagulopatías, aunque se vea reflejada una significancia.

En la literatura investigada se ha planteado que, si tanto el TP y TTPa están alargados con respecto al control, existe la probabilidad de que se presenten hemorragias; mientras que, si están acortados, indudablemente el riesgo de ocurrencia de coagulopatías se manifiesta. Por lo tanto, los resultados anteriormente presentados en relación con las pruebas de coagulación específicamente TTPa en algunos pacientes en estudio con LMC .se pueden atribuir a los tratamientos empleados contra su patogenia. Que pueden alargar sus mecanismos de coagulación de ,manera oportuna. Pudiendo llevar al desarrollo de hemorragias, así como aterotrobosis.

Se puede notar en este estudio, que no se obtuvieron resultados con alargamiento de los tiempos de coagulación, lo que no concuerda con lo expresado en algunas referencias bibliográficas citadas, donde se informa que otro dato analítico importante que se puede encontrar en pacientes con LMC, incluye el incremento del TTPa, que indica mayormente el desarrollo de hemorragias y, en consecuencia, el desarrollo de eventos de coagulabilidad intravascular, incrementando así el riesgo de afectaciones cardiovasculares tromboembólicas (Scáli, 1995; Salomaa *et al.*, 2002; Marcos, 2023). Lo que quiere decir entonces que, en el caso de los pacientes con LMC de este estudio, cuyos tiempos de coagulación no estuvieron alargados, ni acortados con respecto a los tiempos de coagulación del control sano, no presentan riesgo de hemorragias ni de coagulopatías.

En tal sentido, también hay que considerar que son diversas las causas de coagulabilidad en los pacientes con LMC, como procedimientos quirúrgicos, incremento plaquetario, infecciones, ya sean bacterianas o virales. Por otra parte, es importante destacar a la disfunción endotelial como importante causa de alteraciones hemostáticas (López, 2005; León *et al.*, 2022).

En la tabla 7, se muestran los valores promedio de fibrinógeno obtenidos en los dos grupos evaluados, donde se observa que existen diferencias estadísticas altamente

significativas (Fisher=26,98; $p < 0,001^{***}$), al compararlos entre sí. Estos valores se ubicaron dentro de los límites de referencia, el grupo con LMC obtuvo el mayor valor (\bar{x} =316,20 mg/dl) con respecto al grupo control (\bar{x} =225,10 mg/dl).

Tabla 7. Valores de fibrinógeno en pacientes con leucemia mielocítica crónica, que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, agosto a diciembre 2021.

Grupos	n	Rango (mg/dl)	\bar{x} (mg/dl)	DS	Fs	Significancia
LMC	20	222,00-470,00	316,20	74,54	26,98	***
Control	20	186,00-263,00	225,10	24,42		

n: número de pacientes; LMC: Leucemia mielocítica crónica; \bar{x} : promedio; Fs: Fisher; DS: desviación estándar; ***: altamente significativo ($p < 0,001$).

Estos resultados muestran que los valores obtenidos de la población de interés LMC arrojaron estar alterados de acuerdo con el intervalo de referencia, es un valor superior de diferencia con respecto al del grupo control. Este es un dato importante para considerar, debido a que la elevación del fibrinógeno ha sido relacionada con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, a través de su vinculación con el desarrollo de aterosclerosis y de coagulopatías.

En este sentido, se ha descrito claramente la implicación del fibrinógeno, glicoproteína de fase aguda sintetizada principalmente en el hígado, en el desarrollo y mantenimiento de la placa ateromatosa (Golia *et al.*, 2014; Bertrand y Tardif, 2017; Tene *et al.*, 2021). En ocasiones, esta proteína, junto con otros marcadores de riesgo cardíaco como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), es usada para establecer el riesgo antes referido, debido a que es considerado un importante factor pronóstico para enfermedades cardiovasculares (Canseco *et al.*, 2006; Milla y García, 2014).

Muchos estudios han demostrado que el fibrinógeno es un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad coronaria y es frecuentemente usado como un

marcador de inflamación (Salomaa *et al.*, 2002; De Luca *et al.*, 2011; Milla y García, 2014.). El incremento de la concentración de esta proteína sanguínea está relacionado con el desarrollo de enfermedades coronarias mediante cambios en el mecanismo de agregación plaquetaria (Anitha *et al.*, 2013), aumentando la cantidad de fibrina formada y acumulada, lo que está relacionado con la evolución de la placa aterosclerótica; y, con un incremento de la viscosidad sanguínea relacionada con el riesgo de trombosis (Lima *et al.*, 2012; Milla y García, 2014).

En el grupo con LMC se encontró un valor máximo de fibrinógeno por encima del intervalo de referencia (Max=470,00 mg/dl), lo cual estaría indicando la posibilidad de riesgo cardiovascular en el paciente que tiene elevada la referida proteína. Es conocido que valores aumentados de plaquetas, TP, TTPa y fibrinógeno están relacionados con un estado de trombofilia e hipercoagulabilidad, proceso sanguíneo definido como un desorden hemostático, en el cual se produce la activación descontrolada del sistema de la coagulación, provocando la deposición intravascular de fibrina y un aumento importante del riesgo a desarrollar enfermedades cardiovasculares. Un punto clave de estos mecanismos es la inflamación, la cual juega un papel central en la patogenia de la aterosclerosis (Luyendyk *et al.*, 2019).

Es importante aclarar que, los eventos cardiovasculares en el paciente con LMC no sólo ocurren por factores intrínsecos relacionados al ambiente oncológico del afectado por esta enfermedad; también, se ha revelado que estas afecciones pueden estar asociadas al tratamiento aplicado para tratar el cáncer. Con base en este planteamiento se puede predecir que, los pacientes con LMC evaluados en esta investigación están propensos al desarrollo de RCV debido a los altos valores significativos encontrados en dicho estudio, considerando que mostraron afectación de biomarcadores cardiovasculares como las plaquetas, TP y TTPa.

Por su parte el fibrinógeno si mostro diferencias altamente significativas, entre los valores de los pacientes y los controles (tabla 7) pero este parámetro por si solo no puede considerarse como un marcador de riesgo trombótico debido a que se trata de una

proteína de fase aguda que puede estar alterada en procesos inflamatorios como los que ocurren en las LMC. Esplenomegalia, hepatomegalia.(meza etc al.,2022).

Algunos autores han informado que la cardiopatía isquémica, los eventos cerebrovasculares isquémicos y la enfermedad oclusiva arterial periférica tienen correlaciones con tratamientos como los inhibidores de la tirosina quinasa (Steedmann *et al.*, 2016). Así, los pacientes con este tipo de leucemia, que comienzan con un determinado tipo de tratamiento tienen un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria que otros. En este aspecto, se ha encontrado que la cardiotoxicidad de estos medicamentos se manifiesta al provocarse aterosclerosis como consecuencia a la respuesta inflamatoria y al trastorno del metabolismo de los glucolípidos, además de que producen adhesión plaquetaria y angiopatía protrombótica (Sicong *et al.*, 2022).

Las proteínas tirosin cinasas están presentes en muy diversos mecanismos celulares, son enzimas que catalizan la transferencia del fosfato desde adenosina trifosfato (ATP) a residuos de tirosina en proteína específica. Los efectos tóxicos por el cual los inhibidores de la tirosina kinasa aumentan la frecuencia de los eventos cardiovasculares pueden explicarse debido a que la inhibición de la proteína BCR-ABL1 no es selectiva, por lo que pueden actuar sobre otras cinasas, incluyendo otras que actúan sobre la pared vascular alterando su funcionalidad, pudiéndose desarrollar episodios trombóticos (Uitdehaag *et al.* 2014; Roa, 2022).

En síntesis, para definir la importancia de este estudio, sirvió de apoyo lo planteado por las autoras, Fernández y Pérez (2020), según las cuales, las enfermedades cardiovasculares suponen la segunda causa de muerte en los pacientes supervivientes de cáncer, por lo que la identificación precoz y el control de los factores de riesgo cardiovascular evita la aparición de complicaciones de ese tipo y minimiza su impacto una vez han aparecido.

En tal sentido, la participación del Bioanalista se considera de relevancia en la evaluación de indicadores de riesgo cardiovascular, que permitan tomar medidas de intervención oportuna, para la prevención de eventos cardiovasculares, y de este modo

se reduciría el riesgo de aparición de comorbilidades que afecten aún más la salud de los pacientes con LMC, de tal modo que, se pueda aportar una mejor visión pronóstica de vida y de calidad de vida al paciente oncológico.

De este modo, en esta investigación los hallazgos reportados en cuanto a la presencia de anemia moderada, un valor de TTPa significativamente alargado con respecto al control, un nivel de fibrinógeno elevado, estadísticamente importantes, representan motivos de alerta para monitorear el riesgo cardiovascular de los pacientes oncológicos evaluados.

CONCLUSIONES

Los niveles de hemoglobina y hematocrito se encontraron disminuidos en el grupo de pacientes leucémicos estudiados, indicando la presencia de anemia moderada; lo cual podría representar un factor de riesgo cardiovascular.

Los valores de leucocitos se hallaron dentro de los niveles de referencia, de acuerdo a los valores obtenidos en la media aritmética.

Las variables hemostáticas: niveles plaquetarios, tiempo de protombina y tromboplastina parcial activada no se encontraron alteradas en los pacientes evaluados.

El fibrinógeno mostro alteración con respecto a los valores de referencia.

Se puede inferir un manejo clínico adecuado y buena respuesta terapéutica en el grupo leucémico para el momento del estudio.

RECOMENDACIONES

Al personal médico, hacer más énfasis en el manejo y tratamiento de la anemia en los pacientes con leucemia mielocítica crónica.

Educar a los pacientes con leucemia mielocítica crónica sobre la importancia del monitoreo, mediante control médico y por el laboratorio clínico, de su función hemostática, a fin de prevenir la posibilidad de desarrollar eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- Aapro, M.; Beguin, Y.; Bokemeyer, C.; Jordan, K. y Herrstedt, J. 2018. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 29(4): 1-15.
- Almeida, D. 2000. Trombofilia primaria: características de una enfermedad poligénica. *Revista Cubana de Angiología y Circulación Vascular*, 1(2): 148-154.
- Alonso, M.; Jareño, J. y García-León, N. 2022. Pulmonary vascular tonedysregulation and microthrombosis in COVID-19. *Archivos de Bronconeumología*, 58(4): 295-297.
- Anitha, G.; Nagaraj, M. y Jayashree, A. 2013. Comparative evaluation of levels of C-reactive protein and PMN in periodontitis patients related to cardiovascular disease. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 17(3): 330-332.
- Apperley, J. 2015. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, 385(9976): 1447-1459.
- Asociación Médica Mundial (AMM). 2022. Declaración de Helsinki de la (AMM). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible: <<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>>. (22/06/2023).
- Balcells, A. 1986. *La clínica y el laboratorio*. Editorial Marín. 14ta edición.
- Banchero, P. y Giachetto, G. 2002. Agranulocitosis inducida por medicamentos. Artículo de la Unidad de Farmacología Clínica. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Montevideo. Uruguay. <<https://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v73n2/banchero.pdf>>. > (29/03/2024).
- Bertrand, M. y Tardif, J. 2017. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 22(1): 1-26.
- Bick, R. 1992. *Disorders of thrombosis and hemostasis*. ASCP. Press. Editorial. Chicago, USA.
- Borge, M. 2011. *Hematología: plaquetas*. Editorial Retrieved. Universidad de Cantabria.
- Canseco, L.; Jerjes, C.; Ortiz, R.; Rojas, A. y Guzmán, D. 2006. Fibrinógeno: ¿factor o indicador de riesgo cardiovascular? *Archivos de Cardiología de México*, 76(4): 158-172.

- Carbonel, M. 2021. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes adultos diagnosticados con leucemia aguda en un hospital nivel III de Lambayeque-Perú, durante los Años 2013-2017. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Señor Sipan. Perú.
- Caro, J.; Salas, M.; Ward, A. y Goss, G. 2001. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*, 91(12): 2214-2221.
- Castro-Juárez, C.; Cabrera, C.; Ramírez, S.; García, L.; Morales, L. y Ramírez, H. 2018. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular en adultos mexicanos. *Revista Médica MD*, 9(2): 152-162.
- Cata J. y Gottumukkala, V. 2014. Blood transfusion practices in cancer surgery. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5): 637-642.
- Cata, J. 2015. Perioperative anemia and blood transfusions in patients with cancer: when the problem, the solution, and their combination are each associated with poor outcomes. *Anesthesiology*, 122(1): 3-4.
- Clauss, A. 1957. Gerinnungstheorie scheschnell method ezurbestimmung des fibrinogenes. *Acta Haematology*, 17(4): 237-246.
- Chai, C.; Lam, W. y Hillis, C. 2016. Mayor arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leukemia & Lymphoma*, 57(6): 1300-1310.
- Cortina, E. 2016. Evaluación del fibrinógeno en la clínica. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 39(2): 305-308.
- De Luca, G.; Verdoia, M.; Cassetti, E.; Schaffer, A.; Cavallino, Ch.; Bolzani, V. y Marino, P. 2011. High fibrinogen level is an independent predictor of presence and extent of coronary artery disease among Italian population. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 31(4): 458-463.
- De Vries, T.; Eikelboom, J.; Bosch, J.; WesterinK, J.; Dorresteijn, J.; Alings, M.; Dyal, L.; Berkowitz, S.; van der Graaf, Y.; Fox, K. y Visseren, F. 2019. Estimating individual lifetime benefit and bleeding risk of adding rivaroxaban to aspirin for patients with stables cardiovascular disease: results from the COMPASS trial. *European Heart Journal*, 40(46): 3771-3778.
- Díaz-Cambronero, O.; Matoses, S.; García, N.; García, N. y Molins, J. 2015. Manejo preoperatorio de la anemia en cirugía oncológica. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 62(1): 45-51.

- Emadi, A. y York, J. 2023. Leucemia mieloide crónica (LMC). El Manual Merck & Co, Inc., Rahway, New Jersey, Estados Unidos. Disponible: <<https://www.msdmanuals.com/es-ve/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-mieloide-cr%C3%B3nica-lmc>>. (24/06/2023).
- Fernández, C. y Pérez, Y. 2020. Control y manejo de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) en el paciente oncohematológico. Educación para la salud. *Enfermería en Cardiología*. 80: 24-33.
- Fauci, A.; Braunwald, E.; Kasper, D.; Stephen, H.; Longo, D.; Jameson, L. y Loscalzo, J. 2008. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17ª Edición. Editorial McGraw-Hill. Eds. editor.
- García, V.; Jiménez, A.; Gómez, T.; Sánchez, F.; López, J. y Steegmann, J. 2016. Gestión cardiovascular de los pacientes con leucemia mieloide crónica desde una perspectiva multidisciplinar, y propuesta de protocolo de actuación por reunión de consenso. *Medicina Clínica*, 146(12): 561.
- Gawaz, M.; Langer, H. y May, A. 2005. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 115(12): 3378-3384.
- Gilreath, A.; Stenehjem, D. y Rodgers, G. 2014. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *American Journal of Hematology*, 89(2): 203-212.
- Golia, E.; Limongelli, G.; Natale, F.; Fimiani, F.; Maddaloni, V.; Pariggiano, I.; Bianchi, R.; Crisci, M.; D' Acerno, L.; Giordano, R.; Di Palma, G.; Conte, M.; Golino, P.; Russo, M.; Calabrò, R. y Calabrò, P. 2014. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Current Atherosclerosis Reports*, 16(9): 435.
- Gómez, A. y Jaime, J. 2017. Acute leukemia characteristics are different around the world: the mexican perspective. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17(1): 46-51.
- Gorritia, R.; Ruiz, Y.; Hernández, Y. y Sánchez, M. 2015. Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares en adolescentes. *Revista Cubana de Pediatría*, 87(2): 140-155.
- Grimaldo, F. 2017. Fisiología de la hemostasia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(2): 398-400.
- Guerrero, B. y López, M. 2015. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación Clínica*, 56(4): 432-454.

- Guerrero, M.; Ramírez, L.; Esqueda, N. y Hernández, E. 2016. Sangre y derivados, hemorragia masiva y su tratamiento. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 39(1): 200-202.
- Huerta, J. y Cela, E. 2018. *Hematología práctica: interpretación del hemograma y de las pruebas de coagulación*. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría. Lúa Ediciones 3.0. Madrid.
- Jabbour, E. y Kantarjian, H. 2018. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, 93(3): 442-459.
- Jabbour, E. y Kantarjian, H. 2020. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*, 95(6): 691-709.
- Kaptoge, S.; Di Angelantonio, E.; Lowe, G.; Pepys, M.; Thompson, S.; Collins, R. y Danesh, J. 2010. C-Reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, 375(9709): 132-140.
- Karakas, M.; Koenig, W.; Zierer, A.; Herder, C.; Rottbauer, W.; Baumert, J.; Meisinger, C. y Thorand, B. 2012. Myeloperoxidase is associated with incident coronary heart disease independently of traditional risk factors: results from the Monica/Kora Augsburg study. *Journal of Internal Medicine*, 271(1): 43-50.
- Knight, K.; Wade, S. y Balducci, L. 2004. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *American Journal of Hematology*, 116(7): 11-26.
- Kordich, L.; Sánchez, A. y De Campos, C. 1990. *Manual de hemostasia y trombosis*. Segunda edición. Editorial Grupo CLAHT. Argentina.
- Lena, A. y Raymondo, S. 2007. Evaluación de inhibidores fisiológicos de la coagulación. *Acta de Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41: 1-5.
- León, M.; Hernández, Y. y Vento, R. 2022. Fisiopatología de la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID 19. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Rio*, 26(1): e5037.
- Liesveld, J. y Lichtman, M. 2016. Chronic myelogenous leukemia and related disorders In: Williams hematology. Kaushansky, K.; Lichtman, M.; Prchal, J.; Levi, M.; Press, O.; Burns, L. y Caligiuri, M. (Eds.). McGraw Hill Inc. 9th Edition. New York.
- Liesveld, J. y James, P. 2023. Trombocitemia esencial. Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey. Estados Unidos, USA. Disponible:

- <https://www.merckmanuals.com/es-us/hogar/trastornos-de-lasangre/trastornos-mieloproliferativos/trombocitemia-esenci-al>>. (26/06/2023).
- Lima, L.; Carvalho, M. y Sousa, M. 2012. Plasminogen and fibrinogen plasma levels in coronary artery disease. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 34(4): 298-301.
- López, A. 2005. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *Medicina Intensiva*, 29(3): 166-177.
- Luyendyk, J.; Schoenecker, J. y Flick, M. 2019. The multifaceted role of fibrinogen in tissue injury and inflammation. *Blood*, 133(6): 511-520.
- Ma, Y.; Liu, X.; Bi, Y.; Wang, T.; Chen, C.; Wang, Y.; Han, D. y Cao, F. 2022. Alteration of N6-methyladenosine mRNA methylation in a human stem cell-derived cardiomyocyte model of tyrosine kinase inhibitor-induced cardiotoxicity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9: 1-13.
- Marcos, J. 2023. Leucemia mieloide crónica. Curso online de formación en oncohematología. Bristol Myers Squibb. 1-50. <https://formacion.sefh.es/dpc/sefh-curso-oncohematologia/modulo_03.pdf>. (25/06/2023).
- Martínez, C. 2006. Mecanismos de activación de la coagulación. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 44(2): 51-58.
- Mercadante, S.; Gebbia, V.; Marrazzo, A. y Filosto, S. 2000. Anaemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treatment Reviews*, 26(4): 303-311.
- Meza, J.; González, J.; Contreras, J. y Picos, V. 2022. La leucemia mieloide crónica: Un artículo de divulgación científica. *Revista Médica de la Universidad Autónoma de Sinaloa*, 12(3): 257-271.
- Milla, D. y García-Linares, S. 2014. Evaluación de fibrinógeno plasmático en pacientes con enfermedad periodontal. *Revista Estomatológica Herediana*, 24(4): 256-262.
- Morales, C.; Torres, V.; Valencia, J.; Ribón, G. y Manrique, R. 2010. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *Revista CES Medicine*, 24(1): 97-108.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2011. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, (VMNIS; Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales). Disponible:
<file:///C:/Users/josei/Downloads/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_spa.pdf f>. (24/06/2023).

- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2016. Enfermedades cardiovasculares. Centro de prensa. <www.who.int/mediacentre/factsheet/fs317/es/>. (23/08/2018).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). 2022. Cáncer. Disponible <https://www.paho.org/es/temas/cancer>. (25/03/2024)
- Paitan, V.; Alcarraz, C.; Leonardo, A.; Valencia, G.; Mantilla, R.; Morante, Z.; Oscanoa, T. y Mas, L. 2018. Frecuencia y valor pronóstico de la anemia en pacientes con cáncer atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35(2): 250-258.
- Pavón, V.; Hernández, P.; Martínez, G.; Agramonte, O.; Jaime, J. y Bravo, J. 2005. Leucemia mieloide crónica: actualización en citogenética y Biología Molecular. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 21(2): 1-10.
- Peña, N.; Fontanillas, A.; González, R. y Fernández, S. 2008. Neutropenia inducida por fármacos. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 34(2): 91-93.
- Polo, A.; León, C.; Pérez, J.; Yovera, J.; Barraza, O.; Torres, V. y Díaz, C. 2014. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con leucemia aguda del Servicio de Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. *Horizonte Médico*, 14(1): 18-23.
- Pola, P.; Tondi, P.; Martini, D. y Gerardino, L. 2001. Variaciones del fibrinógeno plasmático en pacientes diabéticos. *Angiología*, 1(94): 18-22.
- Rickles, F. y Edwards, R. 1983. Activation of blood coagulation in cancer. *Blood*, 62(1): 14-31.
- Rickles, F.; Edwards, R.; Barb, Ch. y Cronlund, M. 1983. Abnormalities of blood coagulation in patients with cancer. *Cancer*, 51(2): 301-307.
- Ridker, P.; Paynter, N.; Rifai, N.; Gaziano, J. y Cook, N. 2008. C-Reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds risk score for men. *Circulation*, 118(22): 2243-2245.
- Ridker, P.; Everett, B.; Thuren, T.; Mac Fadyen, J.; Chang, W.; Ballantyne, C.; Fonseca, F.; Nicolau, J.; Koenig, W.; Anker, S.; Kastelein, J.; Cornel, J.; Pais, P.; Pella, D.; Genest, J.; Cifkova, R.; Lorenzatti, A.; Forster, T.; Kobalava, Z.; Vida-Simiti, L.; Flather, M.; Shimokawa, H.; Ogawa, H.; Dellborg, M.; Rossi, P.; Troquay, R.; Libby, P.; Glynn, R. y Cantos, G. 2017. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *The New England Journal of Medicine*, 377(12): 1119-1131.

- Riva, M.; Manciola, F.; Gutiérrez, R.; Isnardi, S. y Zoppegno, L. 2018. Leucemia mieloide crónica e inhibidores de tirosinquinasa: perfil de toxicidad. Interrupción de tratamiento e impacto en los resultados. Estudio prospectivo en un único centro. *Hematología*, 22(2): 157-163.
- Rivadeneira, E.; Galán, R. y Zamora, I. 2020. Guía de hematología-laboratorio. Universidad Veracruzana. Facultad De Química Farmacéutica Biológica. Laboratorio de hematología práctica “recuento diferencial de leucocitos (hemograma)”. Disponible: <<https://www.uv.mx/qfb/files/2020/09/Guia-de-Hematologia-Laboratorio.pdf>> (29/06/20 23).
- Roa, R. 2022. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, aterosclerosis subclínica y lesión de órgano diana en los pacientes con leucemia mieloide crónica, en tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa. Tesis doctoral. Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada, España.
- Salomaa, V.; Rasi, V.; Kulathinal, S.; Vahtera, E.; Jauhiainen, M.; Ehnholm, C. y Pekkanen, J. 2002. Hemostatic factors as predictors of coronary events and total mortality: The FINRISK'92 hemostasis study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(2): 353-358.
- Sarwar, N.; Butterworth, A.; Freitag, D.; Gregson, J.; Willeit, P.; Gorman, D.; Gao, P.; Saleheen, D.; Rendón, A.; Nelson, C.; Braund, P.; Hall, A.; Chasman, D.; Tybjaerg-Hansen, A.; Chambers, J.; Benjamin, E.; Franks, P.; Clarke, R.; Wilde, A.; Trip, M.; Steri, M.; Witteman, J.; Lu, Q.; Van der Schoot, C.; Ulf de Faire, J.; Stringham, H.; Koenig, W.; Rader, D.; Melzer, D.; Reich, D.; Psaty, B.; Kleber, M.; Panagiotakos, D.; Willeit, J.; Wennberg, P.; Woodward, M.; Adamovic, S.; Rimm, E.; Meade, T.; Gillum, R.; Shaffer, J.; Hofman, A.; Onat, A.; Sundström, J.; Wassertheil, S.; Mellström, D.; Gallacher, J.; Cushman, M.; Tracy, R.; Kauhanen, J.; Karlsson, M.; Salonen, J.; Wilhelmsen, L.; Amouyel, P.; Cantin, B.; Best, L.; Ben-Shlomo, Y.; Manson, J.; Davey-Smith, G.; de Bakker, P.; O'Donnell, C.; Wilson, J.; Anthony G Wilson, A.; Assimes, T.; Jansson, J.; Ohlsson, C.; Tivesten, A.; Ljunggren, Ö.; Reilly, M.; Hamsten, A.; Ingelsson, E.; Cambien, F.; Hung, J.; Thomas, G.; Boehnke, M.; Schunkert, H.; Asselbergs, F.; Kastelein, J.; Gudnason, V.; Salomaa, V.; Harris, T.; Kooner, J.; Allin, K.; Nordestgaard, B.; Hopewell, J.; Goodall, A.; Ridker, P.; Hólm, H.; Watkins, H.; Ouwehand, W.; Samani, N.; Kaptoge, S.; Di Angelantonio, E.; Harari, O. y Danesh, J. 2012. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. *Lancet*, 379(9822): 1205-1213.
- Scáli, G. 1995. Hemostasia y enfermedades malignas. Trabajos de revisión. *Experiencias Médicas*, 8(2): 19-35.
- Sicong, L.; Jinshan, H.[†]; Xinyi, Z.[†]; Yuchun, C.; Jian, L.; Xiaoyan, N. y Luwen, S. 2022. Cardiovascular adverse events in chronic myeloid leukemia patients treated with

nilotinib or imatinib: A systematic review, meta-analysis and integrative bioinformatics analysis. *Frontier in Cardiovascular Medicine*, 9: 1-99.

Simarro-Rueda, M. 2015. Relación del fibrinógeno con el riesgo cardiovascular y la mortalidad en una muestra de origen poblacional: estudio de cohortes. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, España.

Sociedad Argentina de Hematología. 2019. Leucemia Mielocítica Crónica. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Pág. 1-777.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1981. *Introducción a la bioestadística*. Editorial Reverte, S.A. Barcelona, España.

Srur, E.; Vargas, C.; Salas, S.; Parra, J.; Bianchi, V.; Mezzano, D.; Muños, B.; Vásquez, M. y Pacheco, E. 2004. Trombofilia primaria: detección y manifestación clínica. *Revista Médica de Chile*, 132(12): 1466-1473.

Stec, J.; Silbertshatz, H.; Tofler, G.; Mathheney, T.; Sutherland, P.; Lipinska I.; Massaro, J.; Wilson, P.; Muller, J. y D' Agostino, R. 2000. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham offspring population. *Circulation*, 102(14): 1634-1638.

Stegmann J.; Baccarani, M.; Breccia, M.; Casado, L.; García-Gutiérrez, V.; Hochhaus, A.; Kim, D.; Kim, T.; Khoury, H.; Le Coutre, P.; Mayer, J.; Milojkovic, D.; Porkka, K.; Rea, D.; Rosti, G., Saussele, S.; Hehlmann, R. y Clark, R. 2016. European leukemia net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*, 30(8): 1648-1671.

Strimbu, K. y Tavel, J. 2010. What are biomarkers? *Current opinion in HIV and AIDS*, 5(6): 463-466.

Sultan, S.; Abbas, H.; Mohammed, S. y Ashar, S. 2016. Demographic and clinical characteristics of adult acute myeloid leukemia-tertiary care experience. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(1): 357-360.

Tene, D.; Urdaneta, G.; Robalino, J. y Pedreáñez, A. 2021. Óxido nítrico y fibrinógeno en pacientes con hipotiroidismo subclínico y su posible relación con el daño cardiovascular. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, 8(4): 1-12.

Tietz, N. 1970. *Fundamental of clinical chemistry*. Editorial by W. B. Saunders Co. Philadelphia.

Torrens, M. 2015. Interpretación clínica del hemograma. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 26(6): 713-725.

- Torres, C.; Illera, D.; Acevedo, D.; Cadena, M.; Meneses, L.; Ordoñez, P.; Pantoja, L. y Pastás, M. 2018. Riesgo cardiovascular en una población adolescente de Timbío, Colombia. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud*, 50(1): 59-66.
- Traghella, I.; Mastorci, F.; Pepe, A.; Pingitore, A. y Vassalle, C. 2018. Nontraditional cardiovascular biomarkers and risk factors: rationale and future perspectives. *Biomolecules*, 8(2): 1-15.
- Uitdehaag, J.; de Roos, J.; van Doormalen, A.; Prinsen, M.; de Man, J.; Tanizawa, Y.; Yusuke, K.; Kohichiro, Y.; Rogier, B. y Guido, Z. 2014. Comparison of the cancer gene targeting and biochemical selectivities of all targeted kinase inhibitors approved for clinical use. Shellman YG, editor. *PloS ONE*, 9(3): 1-13.
- Upadhyay, R. 2015. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders. *Journal of Lipids*, 2015: 1-50.
- Veerana, V.; Zalawadiya, F.; Niraj, A.; Pradhan, J.; Ference, B.; Burack, R.; Jacob, S. y Alfonso, L. 2011. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(10): 1025-1033.
- Yang, Y.; Li, T. y Nielsen, M. 2012. Aging and cancer mortality: dynamics of change and sex differences. *Experimental Gerontology*, 47(9): 695-705.
- Zhou, Z.; Sehn, L.; Rademaker, A.; Gordon, L.; Lacasce, A.; Crosby-Thompson, A., Vanderplas, A.; Zelenetz, A.; Abel, G.; Rodríguez, M.; Nademane, A.; Kaminski, M.; Czuczman, M.; Millenson, M.; Niland, J.; Gascoyne, R.; Connors, J.; Friedberg, J. y Winter, J. 2014. An enhanced international prognostic index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*, 123(6): 837-842.

ANEXOS

ANEXO 1

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

AUTORIZACIÓN

Bajo la coordinación del Profesor Miguel Ángel Campos de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre se realizará el proyecto de investigación intitulado:

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y HEMOSTÁTICOS COMO PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÓNICA QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA

Yo: _____

C.I: _____

Nacionalidad: _____

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 y por parte del grupo de investigadores de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación intitulado: PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y HEMOSTÁTICOS COMO PREDICTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON

LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÓNICA QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DR. LUIS ORTEGA, PORLAMAR, ESTADO NUEVA ESPARTA

2. Tener conocimiento de que los objetivos del trabajo antes señalados son:

Evaluar, mediante la determinación de parámetros hematológicos y hemostáticos, el riesgo cardiovascular en pacientes con leucemia mielocítica crónica que asisten a la consulta de hematología del servicio autónomo del hospital Dr. Luis Ortega de Porlamar, estado Nueva Esparta.

Determinar los parámetros hematológicos hemoglobina, hematocrito, cuenta leucocitaria en un grupo de pacientes con diagnóstico de LMC y un grupo de individuos sanos.

Determinar los parámetros hemostáticos contaje plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y concentración de fibrinógeno en ambos grupos a estudiar.

Comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.

Calcular el riesgo a desarrollar enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes leucémicos.

3. haber sido informado de que mi participación en el proyecto consiste en donar de manera voluntaria una muestra de 10 ml de sangre la cual será extraída por punción venosa con jeringas descartables en el antebrazo, además de llenar un formulario con datos personales de interés para el estudio.

4. La muestra que acepto donar, así como la información que suministre será utilizada para la determinación de parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, cuenta leucocitaria) y parámetros hemostáticos (contaje plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y concentración de fibrinógeno).

5. Mi participación en este estudio no implica riesgos para mi salud y los procedimientos

utilizados causan muy pocas molestias.

6. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio, me será respondida oportunamente por el equipo de investigadores con quien me puedo comunicar por el teléfono con el Br.

7. Que el único beneficio que obtendré de este estudio no es de índole personal sino comunal o grupal, y que consiste en información de tipo antropológica sobre la caracterización biológica de la comunidad a la que pertenezco.

8. Que se garantiza total confidencialidad de los resultados de mi muestra y que mi nombre no será utilizado en ningún estudio o reporte.

9. Que tengo derecho a solicitar los resultados de mi muestra, aunque ellos no tengan ninguna utilidad como indicadores de salud o bienestar físico.

DECLARACIÓN DE VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y recibido las respuestas a mis preguntas respecto a este formato de consentimiento, y por cuanto a mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, de acuerdo:

Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigaciones de la UDO a realizar el referido estudio en la muestra que acepto donar a los fines indicados anteriormente.

Reservarme el derecho de revocar esta autorización, así como, mi participación en el proyecto, en cualquier momento, sin que ello conlleve a cualquier tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma de voluntario: _____

Nombre y Apellido: _____

Lugar y fecha: _____

Firma del testigo: _____

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 su participación en este estudio. Ningún problema de índole médica, de idioma o instrucción han impedido al sujeto tener una clara comprensión con este estudio.

Quien recolecta la muestra

Br. Fernando J. González A.

Firma: _____

Lugar y fecha: _____

APÉNDICE 1**ENCUESTA**

Fecha: _____

Datos personales

Apellidos y nombres: _____

Edad: _____ Sexo: M () F ()

Ocupación: _____

Dirección: _____

_____ Teléfono: _____

Datos clínicos

Está recibiendo algún medicamento: Si () No ()

En caso de ser afirmativa, mencione el nombre del medicamento: _____

OBJETIVOS

General

Evaluar parámetros hematológicos y hemostáticos como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con leucemia mielocítica crónica, que asisten a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta.

Específicos

Determinar parámetros hematológicos (concentración de hemoglobina, hematocrito y cuenta leucocitaria) en pacientes con diagnóstico de LMC y en individuos sanos.

Determinar parámetros hemostáticos (contaje plaquetario, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada y concentración de fibrinógeno) en ambos grupos.

Comparar los parámetros hematológicos y hemostáticos entre ambos grupos.

Describir el riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes leucémicos.

HOJAS DE METADATOS

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

Título	Parámetros hematológicos y hemostáticos como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con leucemia mielocítica crónica, que asisten a la consulta de hematología del hospital dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código ORCID / e-mail	
González A. Fernando J	ORCID	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

leucemia mielocítica, parámetros hematológicos

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

Área o Línea de investigación:

Área	Subáreas
Ciencias	Bioanálisis

Resumen (abstract):

Se evaluaron parámetros hematológicos y hemostáticos como predictores de riesgo cardiovascular en pacientes con leucemia mielocítica crónica (LMC), que asistieron a la consulta de hematología del hospital Dr. Luis Ortega, Porlamar, estado Nueva Esparta, durante el período de tiempo comprendido entre agosto y diciembre del año 2021. Se procesó un total de 40 muestras de sangre y plasma sanguíneos de 20 pacientes con LMC y 20 sujetos aparentemente sanos, designados como grupo control. A cada integrante se les practicó el método de venopunción para la obtención de las muestras de sangre necesarias para la determinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina, hematocrito y cuenta leucocitaria; y hemostáticos como la cuantificación de plaquetas, determinación de las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y niveles de fibrinógeno. En la evaluación estadística de los datos, se aplicó la prueba de varianza simple (ANOVA). Los resultados más relevantes muestran diferencias estadísticas altamente significativas para las variables Hb y Hto ($p < 0,001^{***}$), mientras que la concentración de leucocitos no mostró diferencias estadísticas significativas ($p > 0,05$ ns). El nivel promedio plaquetario ($\bar{x} = 229,60 \times 10^9/l$) de los pacientes oncológicos, demostró diferencias estadísticas significativas ($p = 0,0442^*$) al compararse con el valor del grupo control ($\bar{x} = 267,80 \times 10^9/l$). El promedio de TP reveló que no existen diferencias significativas al compararlo con respecto al control ($\bar{x} = 12,85; 12,70$ s, $p > 0,05$ ns); no obstante, la variable TTPa presentó diferencias estadísticas significativas ($\bar{x} = 33,10; 32,25$ s, $p < 0,05^*$). En cuanto al fibrinógeno se hallaron diferencias ($\bar{x} = 316,20; 225,10$ mg/dl, $p < 0,001^{***}$) altamente significativas entre los promedios valorados. Con base en estos resultados se concluye que, las variables hematológicas Hb y Hto demostraron la presencia de anemia moderada en los pacientes con la neoplasia anteriormente señalada, lo que puede deberse a mecanismos fisiopatogénicos propios de la enfermedad en los pacientes oncológicos. Las variables hemostáticas como las plaquetas, TP, TTPa y fibrinógeno en promedio no se hallaron alteradas en los sujetos en estudio en relación a valores anteriormente estandarizados a pesar de haber hallado diferencias estadística significativa para estos parámetros referidos; por lo que se puede inferir, que no existe riesgo de enfermedad cardiovascular, de tipo hemorrágico o isquémico, atribuibles a alteraciones hemostáticas en los pacientes con LMC evaluados, para el momento de realización de esta investigación.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código ORCID / e-mail										
Profa. Hannaoui	ROL										
		CA		AS	X	TU		JU			
	ORCID										
	e-mail										
	e-mail										
Profa. Bermúdez María	ROL	CA		AS		TU		JU	X		
		ORCID									
	e-mail										
	e-mail										
	Prof. Arda Karanjian	ROL	CA		AS		TU		JU	x	
ORCID											
e-mail											
e-mail											

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

2024	10	23
------	----	----

Lenguaje: SPA _____

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

Archivo(s):

Nombre de archivo
NSUTTG_GAFJ2024.doc

Alcance:

Espacial: UNIVERSAL

Temporal: INTEMPORAL

Título o Grado asociado con el trabajo: Licenciatura en Bioanálisis**Nivel Asociado con el Trabajo: Licenciatura****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

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. BOLAÑOS CUMPEL
Secretario

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

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SECRETARÍA
CONSEJO UNIVERSITARIO

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

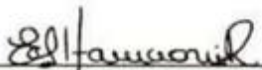
Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009): “Los trabajos de grados son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y solo podrá ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Concejo de Núcleo respectivo,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



Fernando J. González A.

V – 19.434.466

AUTOR



Profa. Erika Hannaoui

V-13.836.078

ASESORA