



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

MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR DE DAÑO RENAL EN
PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA QUE ASISTEN
A LA CONSULTA DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

LINDA NARELYS MATA BOADA

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

CUMANÁ, 2011

INDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
LISTA DE TABLAS	iii
RESUMEN	iv
INTRODUCCION.....	1
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS Y DISCUSION	13
CONCLUSIONES.....	24
RECOMENDACIONES	25
BIBLIOGRAFIA.....	26
Hoja de Metadatos	44

DEDICATORIA

A:

Dios, mi protector y guía en cada instante de mi vida.

Mis padres, por su lucha constante para darme siempre lo mejor hasta en los momentos más difíciles, por su paciencia y fe en mí.

Mis hermanos, Gumer y Narcy, por ser grandes ejemplos de lucha, constancia, dedicación, deseos de superación, los admiro.

Mis tías, por estar siempre pendientes de mí, deseándome y brindando lo mejor de ellas.

Mis sobrinos, para que este logro les sirva de ejemplo en su vida futura.

Muy especialmente a Ramón, siempre estuvo allí cuando nadie lo imaginaba, dándome todo su apoyo y luchando conmigo a diario para que lograra mi sueño, y me sintiera mejor conmigo misma.

AGRADECIMIENTOS

A:

El Prof. Henry De Freitas, quien gustosamente aceptó asesorarme en este proyecto, por su gran paciencia.

Los médicos Luis Díaz, José Jesús Marval, Rafael Rosas Avilés, Mery Romero de Sucre, por su valiosa, oportuna y esmerada colaboración refiriendo a los pacientes objeto de esta investigación.

La Lcda. Ninomar Mundaray, más que una compañera de trabajo, fue impulso, consejo, ayuda de corazón, digna de admiración.

La Junta Directiva de Rental Sucre C.A., por darme la oportunidad de crecer profesionalmente.

Los licenciados Niurka Fajardo, Milagros Figueroa, María A. Rodríguez, Edgar Patiño, todos excelentes profesionales y compañeros de trabajo, por su apoyo.

Todo el personal del Laboratorio Clínico Universitario, son la otra familia con la que comparto todos los días.

Los licenciados y amigos Carles Ruiz, María Daniela Rodríguez, Yanet Yáñez, Luis Acuña, Daniel Belmar, por los buenos momentos compartidos y por estar siempre dispuestos a ayudarme en todo.

Mi primo Jesús Velásquez, se quedan cortan las palabras al expresar mi gratitud por tanta ayuda.

Todos mis pacientes, su colaboración hizo posible esta investigación.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	13
Tabla 2. Asociación entre microalbuminuria y presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” Cumaná, estado Sucre.	144
Tabla 3. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación al sexo. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	166
Tabla 4. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación a la edad. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	177
Tabla 5. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación con el tiempo de diagnóstico. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre	199
Tabla 6. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación con antecedentes familiares de hipertensión arterial. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.....	20

RESUMEN

Con la finalidad de evaluar la presencia de microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes hipertensos, se estudió una población constituida por 50 pacientes, masculinos y femeninos, con diagnóstico clínico de hipertensión arterial sistémica (grupo experimental), con edades comprendidas entre 20 y 75 años, procedentes de la consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, y se compararon con 25 individuos aparentemente sanos (grupo control), de similares características en cuanto a sexo y edad. A cada grupo se les determinaron las concentraciones séricas de urea y creatinina; con la primera orina de la mañana se les realizó el examen químico de orina y posteriormente se les determinó la concentración de microalbuminuria durante tres meses con intervalo de un mes entre cada una de ellas. Las concentraciones de microalbuminuria fueron relacionadas con las presiones arteriales sistólica y diastólica en cada paciente y comparadas con algunos factores de riesgo asociados. Los niveles de urea y creatinina estuvieron dentro de los valores de referencia y el análisis químico de las muestras de orina resultó negativo para proteínas en ambos grupos estudiados. Se obtuvo una frecuencia de microalbuminuria positiva de 14% en los pacientes hipertensos. El análisis estadístico aplicado para evaluar la relación entre los niveles de presión arterial con la excreción urinaria de albúmina fue la prueba de Chi-cuadrado, con la cual no se observó asociación estadísticamente significativa entre estos parámetros. Las concentraciones de microalbuminuria estuvieron muy relacionadas con algunos factores de riesgo como sexo, edad, tiempo de evolución de la hipertensión, antecedentes familiares de hipertensión arterial. Los resultados señalados permiten concluir que la microalbuminuria constituye un marcador precoz de daño renal en los pacientes hipertenso.

INTRODUCCION

La hipertensión arterial sistémica es una enfermedad crónica, controlable, de etiología multifactorial, que se caracteriza por un aumento sostenido en las cifras de la presión arterial sistólica igual o superior a 140 mmHg , y/o de la presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg (Velásquez *et al.*, 2002).

La presión arterial se caracteriza por grandes variaciones espontáneas a lo largo del día y entre distintos días, meses y estaciones (Mancia *et al.*, 1983; Modesti *et al.*, 2006). De ahí que, el diagnóstico de hipertensión se basa en múltiples medidas de la presión arterial, tomadas en diferentes ocasiones durante un período de tiempo. En general, el diagnóstico de hipertensión se basa en al menos 2 veces por visita, como mínimo en 2 ó 3 visitas, aunque en situaciones particularmente graves puede hacerse el diagnóstico en una única visita. Las mediciones pueden ser hechas por médicos o enfermeras en la consulta, por el paciente o un familiar en su domicilio, o de forma automatizada durante 24 horas, de acuerdo con las recomendaciones específicas de la Sociedad Europea de Hipertensión (O'Brien *et al.*, 2003).

Estudios transversales y longitudinales han demostrado que, la presión arterial obtenida en consulta, muestra una pobre relación con la de 24 horas y por tanto, de los acontecimientos de la vida diaria (Mancia *et al.*, 2001). Estos estudios han demostrado también que la presión arterial ambulatoria se relaciona de forma más estrecha con el daño orgánico propio de la hipertensión (Redón *et al.*, 1996), tiene mejor correlación con los episodios cardiovasculares que las presiones arteriales de consulta, con un valor predictivo más alto y adicional, tanto a nivel poblacional como individual, en hipertensos tratados y no tratados (Imai *et al.*, 1996; Redón *et al.*, 1998), y mide, de forma más exacta, que la presión arterial de consulta, el grado de

reducción de presión arterial inducido por el tratamiento, debido a la frecuencia con la que se reproduce en el tiempo (Coats *et al.*, 1992; Mancia *et al.*, 1994), y a que el “efecto de bata blanca” (Parati *et al.*, 1985) y el efecto placebo (Mancia *et al.*, 1995) son inapreciables o nulos.

Dependiendo de los factores asociados a su desarrollo, la hipertensión arterial sistémica puede clasificarse como primaria o esencial y secundaria. La hipertensión arterial primaria representa entre el 90-95% de los casos y es de etiología multifactorial; está relacionada con antecedentes hereditarios de hipertensión, sobrepeso y obesidad, sedentarismo, estrés mental, hábitos alimenticios, abuso en el consumo de alcohol, drogas y tabaquismo. Asimismo, existen otros factores de riesgo que precipitan la aparición de hipertensión arterial primaria en individuos mayores de 30 años, como son: uso de medicamentos, diabetes mellitus y síndrome metabólico entre otros. Únicamente, el 5-10% de los casos son considerados secundarios y están asociados a las siguientes causas: apnea del sueño, insuficiencia renal crónica, aldosteronismo primario, enfermedad renovascular, feocromocitoma, coartación de la aorta, enfermedad tiroidea o paratiroidea, terapia con esteroides o síndrome de Cushing (Velásquez *et al.*, 2002).

La hipertensión debe considerarse como un factor de riesgo mayor para un grupo de enfermedades cardiovasculares y procesos relacionados, así como para otras enfermedades, que conllevan un marcado incremento del riesgo cardiovascular. Este hecho, junto a la elevada prevalencia de presiones arteriales elevadas en la población (Wolf *et al.*, 2003; Kearney *et al.*, 2005), explica porque en un informe de la Organización Mundial de la Salud, se ha considerado la elevación de la presión arterial como la primera causa de muerte en el mundo (Ezzati *et al.*, 2002).

Los órganos cuya estructura y función se ven alterados a consecuencia de la hipertensión arterial se denominan órganos blancos e incluyen el sistema nervioso

central, arterias periféricas, corazón y riñón principalmente (Chobanian *et al.*, 2003).

El riñón puede actuar como factor generador de hipertensión arterial pero, además, puede transformarse en una de sus víctimas con el avance de la enfermedad hipertensiva, pudiendo llegar al estadio de insuficiencia renal terminal (Chobanian *et al.*, 2003).

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que, la hipertensión arterial es uno de los factores principales de riesgo para el inicio y la progresión de una nefropatía crónica (Levey *et al.*, 2003). Recientemente, en un estudio poblacional se ha señalado que el riesgo relativo de desarrollar una nefropatía crónica cuando existe hipertensión aislada es de 1,57% (Fox *et al.*, 2004). Se ha observado que este riesgo se eleva hasta 3,95%, cuando la hipertensión arterial se acompaña de otras alteraciones propias del síndrome metabólico (Shulman *et al.*, 1989; Tozawa *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2004).

Los dos estudios con mayor número de casos reportados sobre daño renal inducido por la hipertensión arterial son, el ensayo de factores de riesgo múltiple (del inglés: múltiple risk factor intervention trial: MRFIT) y el estudio de Okinawa (Klag *et al.*, 1996). En el MRFIT, se observó que existía una relación entre la presión arterial registrada en un grupo de pacientes entre 1973 y 1975 y la aparición de insuficiencia renal terminal, en ellos, hacia el año de 1990. La relación entre la presión arterial y la insuficiencia renal fue continua, gradual e independiente de otros factores de riesgo y detectada desde niveles de presión arterial de 120/80 mmHg (Tozawa *et al.*, 2003).

El diagnóstico de daño renal inducido por la hipertensión, se basa en el hallazgo de una función renal disminuida y/o la detección de una excreción renal de albúmina elevada. Mientras que, el aumento de creatinina o la disminución de la tasa estimada

de filtración glomerular (o aclaramiento de creatinina) sugiere una alteración de la filtración glomerular, el aumento en la excreción urinaria de albúmina indica un trastorno en la membrana de filtración glomerular (Stevens *et al.*, 2006).

La barrera de filtración glomerular se encuentra formada por células endoteliales, membrana basal del glomérulo y células epiteliales, representando una gran restricción al paso transcápilar de proteínas en relación con su tamaño, forma y carga eléctrica. La limitación según el tamaño, se consigue por la ordenada disposición de las fibrillas de colágeno tipo IV de la matriz glucoproteica de la membrana basal glomerular que impide el paso de proteínas con diámetro superior 4,4 nm. La barrera en función de la carga se debe a la electronegatividad de la pared capilar, con abundantes cargas aniónicas localizadas en las células endoteliales y especialmente los proteaminoglucanos de la membrana basal glomerular, como el heparansulfato. La mayoría de las proteínas del plasma están cargadas negativamente, en particular la albúmina y son, por tanto, repelidas por la barrera de filtración glomerular (Cotran y Kumar, 2000).

Por procesos de endocitosis se excretan en 24 horas sólo 10-30 mg de albúmina, bajo condiciones de normalidad. Por ésto, se considera fisiológico la eliminación de cantidades casi indetectables de albúmina a través de la orina, las cuales pueden variar dependiendo del individuo y en general, del método utilizado para su medición (Balcells, 2000).

Hace décadas fue señalada y publicada la relación existente entre la hipertensión arterial y la excreción elevada de proteínas en orina. Pero en general, la proteinuria acompaña a una función renal disminuida. Es por ello, que sugiere mayor interés la más reciente descripción del valor pronóstico de la microalbuminuria, que expresa una elevación anormal de la excreción urinaria de albúmina en ausencia de proteinuria clínica. La mayoría de los grupos de investigación, han confirmado la

correlación existente entre la hipertensión arterial y la existencia de microalbuminuria, así como su normalización después de controlar las cifras tensionales (Mogensen, 2003; Palatini, 2003).

La microalbuminuria es definida, de acuerdo con la Convención de Gentoft-Montecatini, como excreción urinaria de albúmina de 20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$ en una muestra parcial de orina, o de 30-300 mg en orina de 24 horas, así como un intervalo albúmina-creatinina de 10-25 mg/mmol, en la primera orina de la mañana (Donnelly *et al.*, 2003). Puede resultar afectada por numerosos factores: ejercicio extenuante, obesidad, posición ortostática, consumo excesivo de alcohol, tabaco, sobrecarga hidrosalina o proteínica, infección urinaria y embarazo. Anormalidades en el ritmo circadiano de la presión arterial con falta de caída nocturna, sería otro factor que podría favorecer la aparición de microalbuminuria (Clausen *et al.*, 1998). Es más elevada durante el día que por la noche, y puede tener una variabilidad intraindividual de un día a otro de hasta casi un 40%, por lo que el diagnóstico de microalbuminuria se confirma cuando dos de tres muestras son positivas en un período de tres a seis meses. La magnitud de la microalbuminuria se correlaciona con la edad, severidad y duración de la hipertensión arterial (Tuttle, 2004).

Se han descrito diversos factores que favorecen la excreción de microalbuminuria en los pacientes con hipertensión arterial como: edad, sexo masculino, sobrepeso, severidad de la hipertensión arterial, hipertensión sistólica, resistencia a la insulina, sensibilidad a la sal, ingesta excesiva de proteínas, tabaquismo, dislipidemias y disfunción endotelial (Mimran *et al.*, 1999). Algunos autores han señalado, la asociación existente entre la microalbuminuria, el hábito tabáquico y la ingesta de alcohol (Cottone *et al.*, 1993; Ticket *et al.*, 1994).

La microalbuminuria es un signo, que indica anormalidades en el funcionamiento de la vasculatura, concluyendo que es un índice de disfunción

endotelial (Rodrigo y Benavente, 2005). Si la microalbuminuria está presente, es indicio de una permeabilidad incrementada de las células endoteliales e implica cierto nivel de lesión, de modo que está comprometida la respuesta vascular. La barrera glomerular constituye el bloqueo renal físico del flujo irrestricto de moléculas desde el compartimiento vascular al espacio urinario, por lo que la disfunción endotelial del glomérulo sería un factor clave en el deterioro de su permeabilidad (Camici, 2005).

La presencia de microalbuminuria puede determinarse a través de técnicas de laboratorio como radioinmunoanálisis, ácido sulfosalicílico, inmunoturbidometría o ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés: enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA). La prueba de inmunoturbidometría constituye la técnica de elección, dado que se obtienen mejores resultados, y permite determinar concentraciones en partes por millón (ppm), con una precisión del 95 al 96% (Petit *et al.*, 2004).

La insuficiencia renal crónica representa la complicación más temida y final del daño renal en la hipertensión arterial descompensada y de larga evolución, donde la microalbuminuria tiene un relevante valor en su detección inicial. Con un buen control de la presión arterial, se preserva la función renal en la mayoría de los pacientes, pero no en todos ellos; por el contrario, en la hipertensión acelerada o maligna la gravedad de las lesiones y la intensidad de la misma causan frecuentemente insuficiencia renal (Mimran *et al.*, 1999; Bennet y Plum, 1996; Fauci *et al.*, 1998).

En los últimos años, la microalbuminuria se ha considerado como un marcador de riesgo cardiovascular y renal en hipertensos con o sin diabetes, de tal forma que la evidencia científica sugiere que la microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular global, (Jensen *et al.*, 2000; Arnlov *et al.*, 2005), incluso con valores por debajo de los umbrales considerados en la actualidad (Redón y Williams, 2002).

Su detección tiene importancia, precisamente, en diabetes mellitus e hipertensión arterial, por implicar afectación glomerular incipiente.

La excreción urinaria de albúmina en pacientes con hipertensión arterial sistémica, representa un estado precoz del deterioro de la función renal y se relaciona con una mayor morbimortalidad por eventos cardiovasculares. Esta relación sugiere un mayor interés si, existen dos o más factores de riesgo cardiovascular que concurren en un mismo paciente; también se ha comprobado que pacientes con microalbuminuria positiva tienen cifras de presión arterial elevadas, al igual que la concentración de lípidos (Aguirre, 2004).

Tanto en sujetos diabéticos como no diabéticos, e incluso en trasplantados renales, la aparición de microalbuminuria y proteinuria se ha relacionado con un deterioro de la función renal, inicio precoz de diálisis y desarrollo de morbilidad y mortalidad cardiovascular (Fernández *et al.*, 2002; Sarnak *et al.*, 2003).

La asociación americana de diabetes (del inglés: american diabetes association: ADA) y la fundación nacional de riñón (del inglés: national kidney foundation: NKF) recomiendan valorar la presencia de proteinuria o albuminuria para detectar la enfermedad renal crónica (Keane y Eknoyan, 1999; American Diabetes Association, 2004). La última guía conjunta de la Organización Mundial de la Salud y la sociedad internacional de hipertensión incluye la microalbuminuria, entre las lesiones de órgano diana, y enfermedad renal, definida de la misma forma que en las citadas guías europeas, entre las condiciones clínicas asociadas (World Health Organization, 2003).

En definitiva, en los pacientes hipertensos la microalbuminuria, además de ser un marcador precoz de afección renal, se correlaciona con daño orgánico global y desarrollo futuro de complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, su diagnóstico

permite brindar a estos pacientes un tratamiento temprano y eficaz para alcanzar el objetivo recomendado de presión arterial, y con ello disminuir las probabilidades de complicaciones (Chobanian *et al.*, 2003).

En el presente trabajo de investigación se evaluó, en pacientes con hipertensión arterial sistémica, la excreción de microalbuminuria como primera expresión subclínica de daño renal y se asocio, con los niveles de presión arterial en cada uno de los pacientes, con la finalidad de ayudar al diagnóstico precoz en éstos, que permita aplicar un tratamiento adecuado y reducir con ello, las futuras complicaciones renales propias de la hipertensión que se puedan presentar.

METODOLOGIA

Población

El estudio se llevó a cabo en la ciudad de Cumaná, estado Sucre, en 50 pacientes masculinos y femeninos, con edades comprendidas entre 20 y 77 años, que asistieron a la consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, de Cumaná, estado Sucre, con diagnóstico clínico de hipertensión arterial sistémica, durante los meses de agosto a octubre de 2007, y fueron comparados con 25 individuos aparentemente sanos que representaron el grupo control.

Criterios de exclusión

Se excluyeron aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, infección urinaria, o condición capaz por sí misma de producir aumento de la excreción urinaria de albúmina. Se aplicó una encuesta para obtener datos clínicos y epidemiológicos de los individuos estudiados (Apéndice 1).

Normas de bioética

En este estudio, se siguieron los lineamientos establecidos en la declaración de Helsinki entre los cuales destacan: el trabajo de investigación estará solo a cargo de personas con la debida preparación científica y bajo la vigilancia de profesionales de la salud; se respetará el derecho a cada individuo participante en la investigación a salvaguardar su integridad personal; se adoptarán las precauciones necesarias para respetar la intimidad, la integridad física y mental del sujeto. Ambos grupos recibieron información acerca de los objetivos planteados y los métodos a utilizar en la investigación propuesta. Se les notificó sobre el respecto de su decisión de participar o no en el estudio y de la confidencialidad de la información obtenida (Anexo 1) (Asamblea General de Edimburgo, 2000).

Obtención de la muestra

Debido a que el diagnóstico de microalbuminuria se establece cuando dos de tres muestras resultan positivas en un período de tres a seis meses, se le solicitó a cada uno de los pacientes e individuos del grupo control, tres muestras de orina de primera hora de la mañana, con un mes de intervalo entre cada una de ellas. Dichas muestras fueron recolectadas empleando la técnica del chorro del medio, previa antisepsia de los genitales con agua y jabón. A cada una de estas muestras, se le realizó el examen general de orina que incluyó: análisis macroscópico, microscópico y químico de la muestra, así como la determinación cuantitativa de microalbuminuria.

De igual forma, a cada paciente se le extrajo una muestra sanguínea de 10 ml por punción venosa, previa antisepsia de la región antecubital. Las muestras extraídas, fueron transferidas a tubos de ensayos sin anticoagulante, secos y estériles. Luego de 15 a 20 minutos en reposo, tiempo necesario para la retracción del coágulo, las muestras fueron centrifugadas a 3 000 rpm durante 10 minutos en una centrífuga modelo MK II A1C 4217; el suero sanguíneo fue separado con una pipeta Pasteur y trasvasado a tubos de ensayos secos y estériles, para proceder finalmente a la determinación de las concentraciones de urea y creatinina (Linne y Rinsgrud, 1970).

Uroanálisis

El examen químico de la muestra de orina, se realizó utilizando un sistema semiautomatizado que se fundamenta en la evaluación por fotometría de reflexión de las tiras de orina, permitiendo la emisión de los resultados en forma cuantitativa (Pickerin, 1980).

Microalbuminuria

Se utilizó el método de determinación cuantitativa de albúmina en orina humana, el cual es un ensayo de inmunoprecipitación en fase líquida con detección

nefelométrica de punto final. El suero anti-microalbuminuria (incluido en el kit) se diluyó en un buffer y se agregó una alícuota de orina del paciente. La dispersión de la luz causada por los complejos antígeno-anticuerpo se midió luego de la incubación en el analizador Turbox Plus, a 540 nm. La dispersión resultante es directamente proporcional a la concentración de albúmina en la muestra. Valor de referencia: 20-200 mg/l (Mogensen *et al.*, 1995).

Creatinina sérica

Se utilizó el método de Jaffé modificado, en el cual la creatinina reacciona con el ácido pícrico en solución alcalina, para formar un tautómero de picrato de creatinina. Las sustancias interferentes son minimizadas con la formulación del buffer de reactivo alcalino de hidróxido de sodio. La intensidad de la reacción es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra, y fue medida a 510 nm en un analizador Hitachi 911, Roche. Valor de referencia: 0,6-1,4 mg/dl (Balcells, 2000).

Urea

Se utilizó el método enzimático introducido por Talke y Schubert (1965), en el cual la enzima ureasa hidroliza la urea generando amonio y dióxido de carbono. La deshidrogenasa glutámica (GLDH) cataliza la condensación del amonio con el 2-oxoglutarato, con la simultánea oxidación del nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). Un mol de NADH es oxidado por cada mol de amonio producido, causando una disminución de la absorbancia a 340 nm. La velocidad de una reacción enzimática durante un período de tiempo fijo y relativamente corto es proporcional a la concentración del sustrato (urea en este caso), siempre y cuando los ingredientes activos de la reacción sea la correcta; para dicha determinación se utilizó un analizador automatizado Hitachi 911, Roche. Valor de referencia: 10-50 mg/dl (Balcells, 2000).

Análisis estadístico

Los resultados obtenidos en la presente investigación fueron sometidos a un análisis estadístico con un nivel mínimo de confiabilidad del 95%, utilizando para tal fin la prueba de Chi-cuadrado con el propósito de establecer las posibles asociaciones entre los parámetros estudiados (Sokal *et al.*, 1989).

RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla 1 se muestra la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Se puede observar que, la microalbuminuria resultó negativa en 43 pacientes hipertensos (86,00%), y positiva en 7 pacientes (14,00%).

Tabla 1. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Microalbuminuria	Hipertensos		Controles	
	n	%	n	%
Positiva	7	14,00	2	8,00
Negativa	43	86,00	23	92,00
Total	50	100,00	25	100,00

n: número de pacientes, %: porcentaje de pacientes

Estos resultados concuerdan con los obtenidos entre los participantes de la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (NHANES III), cuya prevalencia fue del 16,00% en hipertensos, en relación con la edad, severidad y duración de la hipertensión arterial (Toto, 2004). Asimismo, son similares a los obtenidos en un estudio poblacional realizado en la ciudad holandesa de Groningen, tomando como muestra a una población con edades entre 25 y 65 años, se observó una prevalencia de microalbuminuria del 13,00% en pacientes hipertensos y del 7,20% en la población sana (Diercks *et al.*, 2000).

Estudios epidemiológicos establecen una prevalencia de microalbuminuria en los hipertensos, que oscila entre el 6,00 y el 40,00% (Bianchi *et al.*, 1999; Spangler *et al.*, 1997; Hornyk *et al.*, 2000). Según otros autores, este porcentaje puede superar el

40,00% de la población hipertensa (Rosa *et al.*, 2000).

En Estados Unidos, la hipertensión arterial es la causante del 25,00% de casos de insuficiencia renal crónica terminal que ingresan a las unidades de diálisis, la mayoría de estos pacientes son de raza afro-norteamericana y presentan hipertensión arterial más severa (Brown y Whit-Worth, 1992).

En México, se ha observado que la prevalencia de hipertensión arterial es de 30,70% en adultos mayores de 20 años, sin embargo 2 de cada 3 hipertensos desconoce su enfermedad. De éstos, poco más de la mitad reciben tratamiento antihipertensivo y sólo el 14,60% logran su control tensional (Velásquez *et al.*, 2002).

Otro estudio realizado en España señaló que la microalbuminuria positiva se encontraba en un 47,00% en pacientes con hipertensión (Aguirre, 2004).

La tabla 2 muestra la asociación entre la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y microalbuminuria, respectivamente. La microalbuminuria resultó positiva en 7 pacientes (14,00%) con presión arterial sistólica elevada y en 5 pacientes (10,00%) con presión arterial diastólica elevadas. Al aplicar la prueba de Chi-cuadrado, ésta no reveló asociación significativa entre los parámetros estudiados.

Tabla 2. Asociación entre microalbuminuria y presión arterial sistólica y diastólica en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Parámetro	x	n	Alterados	%	No Alterados	%	χ^2
PAS	140	50	7	14	43	86	242,94 ns
PAD	90	50	5	10	45	90	94,11 ns

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, x: promedio de PAS y PAD, n: número total de pacientes; alterados: resultados elevados; no alterados: resultados obtenidos dentro de los valores de referencia; χ^2 : valor experimental para la prueba de Chi-cuadrado; ns: no significativo.

Estos resultados difieren a los obtenidos en un estudio donde se encontró una asociación directa y muy significativa entre las cifras tensionales, especialmente la presión arterial sistólica y microalbuminuria, lo que demuestra la relación estrecha entre estos parámetros (García *et al.*, 1995). Esta asociación ha sido reportada por otros autores tales como Brown y With-Worth, 1992; Gerber *et al.*, 1992.

Por su parte, Bianchi *et al.*, (1999), niegan la asociación entre la presión arterial sistólica y la microalbuminuria, resultados que coinciden con los encontrados en este estudio.

La selección de sujetos del estudio MRFIT, demostró que el deterioro de la función renal era más frecuente cuando la presión arterial diastólica era superior a los 95 mmHg (Walker *et al.*, 1992), resultados similares a los encontrados en este estudio, donde no se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre la microalbuminuria y la presión arterial diastólica.

Otro estudio, reveló que los pacientes hipertensos microalbuminúricos tuvieron una presión sistólica y diastólica significativamente más alta que los pacientes normoalbuminúricos (Palatini *et al.*, 1996).

Estos resultados contradictorios se deben, posiblemente, a que los grupos estudiados no son homogéneos y debe tenerse en cuenta: número de pacientes que participaron en el estudio, severidad del cuadro hipertensivo, diferencias raciales, tipo de tratamiento y variables involucradas en la medición de la tensión arterial, entre otros. Se ha descrito que esta asociación se hace más estrecha cuando se realiza con un control continuo de presión arterial (Fox *et al.*, 2004).

En el presente estudio, solo se tomó como referencia para la determinación de la microalbuminuria las presiones arteriales medidas en consulta, lo que pudo haber

interferido en los resultados obtenidos, puesto que, en estudios previos se ha encontrado que la relación período diurno/período nocturno de la presión arterial diastólica es un determinante independiente de la excreción urinaria de albúmina, destacando el posible papel de la presión arterial nocturna en el desarrollo de la lesión orgánica (Redón *et al*, 1994). Así, los cambios de presión durante las 24 horas pueden constituir determinantes independientes de lesión de órganos diana en la hipertensión arterial sistémica (Meredith, 1995).

La tabla 3 muestra la prevalencia de microalbuminuria en relación al sexo en pacientes hipertensos; se puede observar que la microalbuminuria resultó positiva en 2 pacientes del sexo masculino (4,00%) y en 5 pacientes del sexo femenino (10,00%).

Tabla 3. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación al sexo. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Sexo	Total	Hipertensos/Microalbuminúricos		Total	Controles	
		n	%		n	%
Masculino	18	2	4,00	10	1	4,00
Femenino	32	5	10,00	15	1	4,00
Total	50	7	14,00	25	2	8,00

n: número de pacientes, %: porcentaje de pacientes

Estos resultados difieren con los obtenidos en un estudio realizado en hipertensos, donde se obtuvo una prevalencia de microalbuminuria del 32,00% en los varones y del 28,00% en las mujeres (Agrawal *et al.*, 1996). En la mayoría de los estudios, la prevalencia de microalbuminuria es más elevada en varones que en mujeres, con un 18,50% y un 12,30%, respectivamente (Pontremoli *et al.*, 1997).

La diferencia entre los resultados obtenidos en esta investigación y los reportados en otros estudios, pudo ser debido a que la población estudiada no fue

similar en cuanto a proporción, o que en ellas se conjuguen otros factores que puedan influir en la excreción urinaria de albúmina, tales como: control inadecuado de la presión arterial, niveles elevados de lípidos u otras alteraciones propias del síndrome metabólico (González, 2007).

En la tabla 4 se muestra la prevalencia de la microalbuminuria en pacientes hipertensos e individuos del grupo control según la edad; se puede observar que ésta se encontró positiva en los pacientes desde los 46 años de edad; el mayor número de éstos eran del sexo femenino con edades entre 56-65 años; mientras todos los pacientes hipertensos con edades igual o menor de 45 años resultaron con microalbuminuria negativa.

Tabla 4. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica, en relación a la edad. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Edades	Total	Hipertensos/Microalbuminúricos		Total	Controles	
		n	%		n	%
< 45	12	0	0,00	7	0	0,00
46-55	15	1	2,00	9	1	4,00
56-65	14	5	10,00	5	1	4,00
>66	9	1	2,00	4	0	0,00
Total	50	7	14,00	25	2	8,00

n: número de pacientes, %: porcentaje de pacientes

Los resultados obtenidos, aunque inferiores en número, son similares a los reportados en un estudio realizado en España, donde se evaluaron hipertensos recientes no tratados, con una edad promedio de 57 años, la presencia de microalbuminuria se detectó en el 40,00%. Este subgrupo mostraba una tendencia hacia una mayor edad (González, 2007). En la literatura médica mundial se ha descrito, por debajo de 60 años, un 40,00% de pacientes hipertensos con

microalbuminuria positiva (Bianchi *et al.*, 1994).

Varios autores concuerdan que, a mayor edad existen mayores posibilidades de que los factores de riesgo actúen de manera progresiva, dañando los órganos diana; además, de los cambios estructurales asociados al envejecimiento, que disminuyen la resistencia del organismo a las complicaciones, en este caso a la presencia de albúmina en orina (Jensen *et al.*, 2002).

En las mujeres, luego de los 50 años de edad la presión arterial aumenta más que en los hombres y continúa aumentando hasta los 80 años. Desde la adolescencia los hombres cursan con cifras más elevadas de presión arterial que las mujeres. La presión arterial sistólica en los hombres aumenta progresivamente hasta los 70 años (Hanes *et al.*, 1996; He *et al.*, 2002; Whelton, 1994).

En los hipertensos, las cifras elevadas de presión arterial se van a sumar a la influencia de la edad, para producir alteraciones más marcadas sobre la excreción urinaria de albúmina; pero hay que reconocer que antes de los 60 años, estos cambios, desde el punto de vista clínico son moderados, lo que hace pensar que es poco probable que la hipertensión arterial, pueda por sí misma producir una insuficiencia renal crónica terminal, es necesario que se conjuguen otros factores tales como: raza, edad, enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, glomerulopatía, entre otros) para que se pueda producir un daño renal severo (Perneger *et al.*, 1993).

La tabla 5 muestra la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación al tiempo de diagnóstico, y en la cual se puede observar como a medida que se tiene más tiempo siendo hipertenso, aumentan las posibilidades de excreción de microalbuminuria y con ello, el daño renal.

Tabla 5. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica, en relación con el tiempo de diagnóstico. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Tiempo de Diagnóstico (años)	Total	Hipertensos/Microalbuminúricos	
		n	%
< 5	21	1	2,00
5 - 9	8	1	2,00
10 - 14	15	2	4,00
> 15	6	3	6,00
Total	50	7	14,00

n: número de pacientes, %: porcentaje de pacientes

Estos resultados coinciden con un estudio donde se encontró que, sólo un 15,00% de los pacientes que logran un buen control de la presión arterial pueden desarrollar, después de 9 años de seguimiento, proteinuria e insuficiencia renal (Ruilope *et al.*, 1992).

Un trabajo prospectivo realizado en hipertensos en edad media de la vida, afirma la posibilidad de que en estos pacientes se pueda producir un cuadro de insuficiencia renal crónica terminal, pero no pasan de un 5,00% a 8,00%, y que es necesario una evolución de 15 a 17 años de su hipertensión, para que se produzca un daño renal severo (Perneger *et al.*, 1993).

Algunos estudios han mostrado que, la terapia combinada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) o bajas dosis de diuréticos combinados con IECA, retrasan la enfermedad renal terminal, el incremento significativo de la creatinina sérica, y previenen la microalbuminuria o proteinuria en pacientes con nefropatía diabética o no diabética (Brenner *et al.*, 2001; Lewis *et al.*, 2001).

La tabla 6 muestra la prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica en relación con antecedentes de familiares hipertensos. Se puede observar que, existe una elevada excreción urinaria de albúmina en los pacientes que tienen antecedentes familiares de hipertensión arterial, en comparación con los que no la tienen.

Tabla 6. Prevalencia de microalbuminuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica, en relación con antecedentes de familiares con hipertensión arterial. Consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre.

Antecedentes de HTA	Total	Hipertensos/Microalbuminúricos	
		n	%
Si	43	6	12,00
No	7	1	2,00
Total	50	7	14,00

n: número de pacientes, %: porcentaje de pacientes

Estos resultados ponen de manifiesto que en pacientes hipertensos, existe con frecuencia una historia familiar de hipertensión arterial, lo que sugiere el papel de herencia en la patogenia de la hipertensión. La historia de hipertensión arterial en familiares de primer grado de consanguinidad, es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad hipertensiva (Whelton, 1994). La hipertensión esencial es un desorden muy heterogéneo, apuntando a una etiología multifactorial y anomalías poligénicas. Variantes de algunos genes podrían hacer a un individuo sensible a determinados factores ambientales (Luft, 1998; Melander, 2001).

Estudios realizados en gemelos hipertensos con asociación familiar, confirman que los genes tienen una parte importante en el desarrollo de hipertensión arterial, pero sólo en un porcentaje muy pequeño se ha definido una causa genética concreta. Se calcula que, el 60,00-70,00% de la hipertensión arterial esencial, con agrupación

familiar, puede deberse a factores genéticos, siendo el 30,00-40,00% restante resultado de influencias ambientales (Harrap, 1994).

Los parámetros bioquímicos determinados en cada uno de los pacientes en estudio y que permanecieron dentro de los intervalos de referencia fueron los niveles séricos de creatinina y urea (Apéndice 2). Se puede observar que la creatinina, aún estando dentro de los valores de referencia, fue más elevada en hombres que en mujeres, resultados que concuerdan con los obtenidos por Jabary., *et al* (2006) y lo descrito en la literatura médica (Shauna y Cockayne, 1995). En cuanto a los valores de urea sérica, no se encontró variación significativa con respecto a la edad y el sexo.

El mejor parámetro bioquímico sanguíneo de la función renal es la creatinina, se forma endógenamente en el metabolismo celular, existiendo una relación directa con la masa muscular. Fundamentalmente la creatinina es filtrada por los glomérulos, no se reabsorbe en circunstancias normales, y sólo en una mínima proporción se secreta a nivel tubular, aumentando dicha secreción con el incremento de la concentración sérica de creatinina en la insuficiencia renal progresiva (Díaz *et al.*, 1997).

En sus estadios iniciales, la enfermedad renal es habitualmente asintomática, su identificación suele tener lugar de forma accidental o en análisis solicitados en pacientes de riesgo, como hipertensos o diabéticos. El parámetro que se utiliza con más frecuencia para estudiar la función renal es la creatinina sérica, pero sus valores se elevan por encima del valor referencial cuando se ha producido un deterioro significativo del filtrado glomerular. Además, el descenso progresivo de masa muscular que se asocia con la edad, hace que la creatinina no ascienda a pesar de la pérdida fisiológica progresiva de filtrado glomerular (Duncan *et al.*, 2001).

La concentración de creatinina en sangre está influida por otros factores. Por

ejemplo, su generación a partir del metabolismo de la creatina en el músculo estriado determina que su producción sea directamente proporcional a la masa muscular y por lo tanto, mayor en hombres que en mujeres, en jóvenes que en ancianos y en negros que en blancos, esto conduce a diferencias en su concentración de acuerdo con la edad, el sexo y la raza. También se ve afectada por la ingesta de carnes y por la excreción extrarrenal de creatinina, la cual si bien es mínima en las personas con filtrado renal normal, se encuentra aumentada en las personas con patología renal. Como consecuencia de estos factores, su determinación se convierte en un índice tardío y poco sensible hasta que el filtrado glomerular no se encuentra gravemente afectado. Se estima que solamente un 60% de los pacientes con filtrado glomerular disminuido tienen la concentración de creatinina por encima de los valores considerados referenciales, es decir que, basándose sólo en dicho valor se subdiagnosticaría el 40% de las insuficiencias renales (National Kidney Foundation, 2002).

La urea es el principal producto de desecho del metabolismo de las proteínas, representando la forma mayoritaria de eliminación de nitrógeno, se sintetiza mayoritariamente en el tejido hepático, por un mecanismo cíclico denominado ciclo de la urea. Esta síntesis tiene lugar a partir del amonio generado en el catabolismo proteico por la acción de las bacterias intestinales sobre las proteínas de la dieta, al ser retirado de la circulación portal por el hígado. La urea se elimina por el riñón por un mecanismo pasivo de filtración a nivel glomerular. Dada la gran solubilidad de la urea esta filtración es importante, siendo iguales las concentraciones de urea en filtrado glomerular y en el plasma. Sin embargo, no toda la urea filtrada a nivel glomerular es eliminada con la orina, tan sólo un 30-60%, siendo el resto reabsorbido a nivel tubular (Díaz *et al.*, 1997).

Por todo ello, como medida de filtración glomerular, la determinación de creatinina es muy superior a la de la urea. Es decir, la medición de los niveles de

creatinina sérica es clínicamente más específica como índice de la función renal que la determinación de la urea; sin embargo ésta última es más sensible. Por tanto, si utilizamos ambas determinaciones como pruebas de *screening* de la función renal, la determinación de la urea produciría más falsos positivos, mientras que la determinación de creatinina nos daría más falsos negativos; de hecho la función renal puede estar claramente restringida a pesar de los valores referenciales de la creatinemia. En principio, se recomienda la valoración conjunta de ambas determinaciones, así como la relación entre ambas. Un nivel de creatinina próximo al límite superior de la normalidad indica únicamente, que el paciente debe tener aún un filtrado glomerular y un rendimiento renal de por lo menos 50% del normal. Aunque los valores plasmáticos de urea y creatinina sean normales no se puede descartar la existencia de nefropatía, pudiera haber hasta un 50-60% de nefronas no funcionantes sin que se alteren los niveles de urea y creatinina. Por tanto, estas determinaciones bioquímicas presentan un valor limitado por su escasa sensibilidad diagnóstica. En este aspecto ambas pruebas son superadas por un test de funcionalidad renal, el aclaramiento de creatinina (Díaz *et al.*, 1997).

CONCLUSIONES

No existe asociación entre las presiones arteriales sistólica y diastólica con la microalbuminuria.

El sexo femenino constituyó un factor de riesgo en la excreción urinaria de albúmina.

La microalbuminuria en los pacientes hipertensos estuvo estrechamente asociada al tiempo de evolución de la enfermedad hipertensiva.

La presencia de antecedentes familiares de hipertensión arterial sistémica tiene asociación con la excreción urinaria de albúmina.

Las concentraciones séricas de urea y creatinina estuvieron normales en todos los pacientes.

RECOMENDACIONES

Realizar el examen de detección de microalbuminuria en la evaluación inicial de todo paciente hipertenso captado como nuevo, y convertirlo a la vez en un examen rutinario en dicho paciente.

Realizar la aclaración de creatinina en orina de 24 horas, que refleja con mayor exactitud el filtrado glomerular y puede detectar precozmente el deterioro de la función renal, antes de la elevación de las cifras de creatinina.

Hacer un seguimiento anual a estos pacientes para una mejor evaluación, pronóstico y tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

Agrawal, B.; Berger, A.; Wolf, K. y Luft, F. 1996. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hipertensión. *J. Hypertens.*, 14: 223-228.

Aguirre, B. 2004. Prevalencia de la microalbuminuria en una población hipertensa de Navarra septentrional y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Rev. Anales*, 27(1): 27-36.

American Diabetes Association. 2004. Nephropathy in diabetes. Position statement. *Diab. Care.*, 27: 79-82.

Arnlov, J.; Evans, J.; Meigs, J.; Wang, T.; Fox, C.; Levy, D.; Benjamin, E.; D'Agostino, R. y Vasan, R. 2005. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 112: 969-975.

Asamblea General de Edimburgo. 2000. *Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. Principios éticos para las investigaciones en seres humanos*. Escocia.

Balcells, A. 2000. *La clínica y el laboratorio*. Décimotava edición. Editorial Masson. Barcelona, España.

Bennett, J. y Plum, C. 1996. *Tratado de medicina interna*. Vigésima edición. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. Madrid, España.

Bianchi, S.; Bigazzi, R.; Baldari, G. y Sgherry, G. y Campese, V. 1994. Diurnal variation of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 7: 2-29.

Bianchi, S.; Bigazzi, R. y Campese, V. 1999. Microalbuminuria in essential hypertension. Significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am. J. of Kid. Dis.*, 34(6): 973-975.

Brenner, B.; Cooper, M.; de Zeeuw, D.; Keane, W.; Match, W.; Parking, H.; Remuzzi, G.; Snapinn, S.; Zhang, Z. y Shahinf, S. 2001. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 345: 861-869.

Brown, M. y Whit-Worth, J. 1992. Hypertension in human renal disease. *J. Hypertens.*, 10(8): 701-712.

Camici, M. 2005. La disfunción endotelial sería la clave en el deterioro de la permeabilidad glomerular. *Biomedicina y farmacoterapia*, 59(1-2): 30-37.

Chen, J.; Muntner, P.; Hamm, L.; Jones, D.; Batuman, V. y Fonseca, V. 2004. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann. Intern. Med.*, 140: 167-174.

Chobanian, A.; Bakris, G.; Black, H.; Cushman, W.; Green, L. y Izzo, J. 2003 . National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure; national high blood pressure education program coordinating committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*, 289: 2560-2572.

Clausen, P.; Jensen, J.; Borch-Johnsen, K.; Jensen, G. y Feldt-Rasmussen, B. 1998. Ambulatory blood pressure and urinary albumin excretion in clinically healthy subjects. *J. Hypertens.*, 32: 71-77.

Coats, A.; Radaelli, A.; Clark, S.; Conway, J. y Sleight, P. 1992. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J. Hypertens.*, 10: 385-391.

Cotran, R. y Kumar, V. 2000. *Patología estructural y funcional*. Séptima edición. Editorial Mac Graw-Hill. Interamericana. Madrid, España.

Cottone, S.; Contorno, A.; Nardo, E.; Zagarrigo C, Mangano, M. y Panepinto, N. 1993. Prevalence of microalbuminuria in recent-onset essential hypertension. *Cardiología*, 38: 733-736.

Díaz, J.; Fernández, M. y Parede, F. 1997. *Aspectos básicos de bioquímica clínica*. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid, España.

Diercks, G.; Boven, A.; Hillege, H.; Jansen, W.; Kors, J. y Jong, P. 2000. Microalbuminuria was associated with ischemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease). *Eur. Heart. J.*, 21(23): 1922-1927.

Donnelly, R.; Yeung, J. y Manning, G. 2003. Microalbuminuria: a common, independent cardiovascular risk factor especially but not exclusively in type 2 diabetes. *J. Hypertens.*, 21(1): 7-12.

Duncan, L.; Heathcote, J.; Djurdjev, O. y Levin, A. 2001. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 16:

1042-1046.

Ezzati, M.; Lopez, A.; Rodgers, A.; Vander Hoorn, S. y Murria, C. 2000. Comparative risk assessment collaborating group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 360: 1347-1360.

Fauci, A.; Braunwald, E.; Isselbacher, K y Harrison, J. 1998. *Principios de medicina interna*. Décimocuarta edición. Editorial Interamericana Mc Graw- Hill. Madrid, España.

Fernández, G.; Escallada, R.; Rodrigo, E.; De Francisco, A.; Cotorruelo, J. y Sanz, S. 2002. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*, 73: 1345-1348.

Fox, C.; Larson, M.; Leip, E.; Culleton, B.; Wilson, P. y Levy, D. 2004. Predictors of new-onset kidney disease in a community based population. *JAMA*, 29: 844-850.

Gerber, L.; Shumukler, C. y Alderman, M. 1992. Differences in urinary albumin excretion rate between normotensive and hypertensive, white and non white subjects. *Arch. Intern. Med.*, 152: 373-377.

González, I. 2007. La microalbuminuria como factor pronóstico en el enfermo cardiovascular. *Rev. Española. Cardiol. Supl.*, 7: 31-43.

Hanes, D.; Weir, M. y Sowers J. 1996. Gender considerations in hypertension pathophysiology and treatment. *Am. J. Med.*, 101 (3): 10-21.

Harrap, S. 1994. Hypertension: genes versus environment. *Lancet*, 344: 169-

171.

He, J.; Muntner, P.; Chen, J.; Roccella, E.; Streiffer, R. y Whelton, P. 2002. Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch. Intern. Med.*, 162: 1051-1058.

Hornych, A.; Marre, M.; Mimran, A.; Chaignon, A.; Asmar, R. y Fauvel, J. 2000. Microalbuminuria in arterial hypertension. Measurement, variables, interpretation, recommendations. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 93: 1304-1308.

Imai, Y.; Ohkubo, T.; Sakuma, M.; Tsuji, I.; Satoh, H.; Nagai, K.; Hisamichi, S. y Abe, K. 1996. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood. Press. Monit.*, 1: 251-254.

Jabary, N.; Martin, D. y Muñoz, M. 2006. Serum creatinine and creatinine clearance to estimate renal function in essential hypertension. *Nefrología*. 26(1): 64-73.

Jensen, J.; Feldt, B.; Strandgaard, S.; Schroll, M. y Borch, K. 2000. Arter hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertens*, 30: 898-903.

Jensen, J.; Feldt, B.; Strandgaard, S.; Schroll, M. y Borch, K. 2002. Microalbuminuria is associated with a fourfold increased risk of ischemic heart disease among hypertensive patients. *Ugeskr. Laeger*, 5: 16(32): 3773-3777.

Keane, W. y Eknoyan, G. 1999. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment,

detection, elimination (PARADE): a position paper of the national kidney foundation. *Am. J. Kidney. Dis.*, 33: 1004-1010.

Kearney, P.; Whelton, M.; Reynolds, K.; Muntner, P.; Whelton, P. y He, J. 2005. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, 365: 217-223.

Klag, M.; Whelton, P.; Randall, B.; Neaton, J.; Brancati, F. y Ford, C. 1996. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med.*, 334: 13-18.

Levey, A.; Coresh, J.; Balk, E.; Kausz, A.; Levin, A. y Steffes, M. 2003. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.*, 139: 137-147.

Lewis, E.; Hunsicker, L.; Clarke, W.; Berl, T.; Pohl, M.; Lewis, J.; Ritz, E.; Atkins, R.; Rohde, R. y Raz, I. Collaborative study group. 2001. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 345: 851-860.

Linne, J. y Rinsgrud, K. 1970. *Basic laboratory techniques for the medical laboratory technician*. Editorial Mc Graw-Hill. Madrid, España.

Luft, F. 1998. Molecular genetics of human hypertension. *J. Hypertens.*, 16: 1871-1878.

Mancia, G.; Ferrari, A.; Gregorini, L.; Parati, G.; Pomidossi, G.; Bertinieri, G.; Grassi, G.; di Rienzo, M.; Pedotti, A. y Zanchetti, A. 1983. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ. Res.*, 53: 96-104.

Mancia, G.; Ulian, L.; Parati, G. y Trazzi, S. 1994. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J. Hypertens.*, 12: 469-473.

Mancia, G.; Omboni, S.; Parati, G.; Ravogli, A.; Villani, A. y Zanchetti, A. 1995. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am. J. Hypertens.*, 8: 311-315.

Mancia, G.; Omboni, S.; Parati, G.; Clement, D.; Haley, W.; Rahman, S. y Goma, R. 2001. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J. Hypertens.*, 19: 1755-1763.

Melander, O. 2001. Genetic factors in hypertension--what is known and what does it mean?. *Blood. Press. Monit.*, 10: 254-270.

Meredith, P. 1995. Organ protection and optimal blood pressure control. *Am. J. Hypertens.*, 8: 59-62.

Mimran, A.; Ribtein, J. y DuCailier, G. 1999. Microalbuminuria in essential hypertension. *Cup. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 8: 359-363.

Modesti, P.; Morabito, M.; Bertolozzi, I.; Massetti, L.; Panci, G.; Lumachi, C.; Giglio, A.; Bilo, G.; Caldara, G.; Lonati, L.; Orlandini, S.; Maracchi, G.; Mancia, G.; Gensini, G. y Parati, G. 2006. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *J. Hypertens.*, 47: 155-161.

Mogensen, C. 2003. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. *J. Intern. Med.*, 254: 45-66.

Mogensen, C.; Keane, W. y Bennet, P. 1995. Prevention of diabetic renal disease with special referente to microalbuminuria. *Lancet*, 346: 1080-1084.

National Kidney Foundation. 2002. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.*, 39(1): 266.

O'Brien, E.; Smar, R.; Beilin, L.; Imai, Y.; Mallion, J.; Mancia, G.; Mengden, T.; Myers, M.; Padfield, P.; Palatini, P.; Parati, G.; Pickering, T.; Redon, J.; Staessen, J.; Stergiou, G. y Verdecchia, P. 2003. European society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J. Hypertens.*, 21: 821-848.

Palatini, P. 2003. Microalbuminuria in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 5: 208-214.

Palatini, P.; Graniero, G.; Mormino, P.; Mattarei, M.; Sanzuol, F.; Cignacco, G.; Gregori, S.; Garavelli, G.; Pegoraro, F.; Maraglino, G.; Bortolazzi, A.; Accurso, V.; Dorigatti, F.; Graniero, F.; Gelisio, R.; Businaro, R.; Vriz, O.; Dal Follo, M.; Camarotto, A. y Pessina, A. 1996. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension. Results from the hipertensión and ambulatory recording Venetia study (HARVEST study). *Am. J. Hypertens.*, 9: 334-341.

Parati, G.; Pomidossi, G.; Casadei, V. y Mancia, G. 1985. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *J. Hypertens.*, 7: 597-601.

Perneger, T.; Klag, M.; Feldelman, H. y Whelton, P. Proyections of

hypertension. 1993. Related renal disease in middle age residents of United States. *JAMA*, 269: 1272-1277.

Petit, Y.; Contreras, F. y Lara, A. 2004. Microalbuminuria como indicador precoz de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes diabéticos tipo 1 y 2. *AVFT*, 23: 33-34.

Pickering, W. 1980. *Química analítica moderna*. Editorial Reverté. Madrid, España.

Pontremoli, R.; Viazzi, F.; Sofia, A.; Tomolillo, C.; Ruello, N.; Bezante, G.; Del Sette, M.; Martinoli, C.; Lotti, R.; Sacchi, G. y Deferrari, G. 1997. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney. Int. Suppl.*, 63: 163-165.

Redon, J.; Liao, Y.; Lozano, J.; Miralles, A.; Baldo, E. y Cooper, R. 1994. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 7: 801-807.

Redon, J.; Baldo, E.; Lurbe, E.; Bertolin, V.; Lozano, J.; Miralles, A. y Pascual, J. 1996. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney. Int. Suppl.*, 55: 81-84.

Redon, J.; Campos, C.; Narciso, M.; Rodicio, J.; Pascual, J. y Ruilope, L. 1998. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *J. Hypertens.*, 31: 712-718.

Redon, J. y Williams, B. 2002. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J. Hypertens.*, 20: 353-355.

Rodrigo B. y Benavente, D. 2005. La insuficiencia Renal Crónica como nuevo factor de riesgo cardiovascular. *Rev. Medica.*, 16(1): 45-56.

Rosa, T. y Palatini, P. 2000. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J. Hypertens.*, 18: 645-654.

Ruilope, L.; Alcázar, J. y Rodicio, J. 1992. Renal consequences of arterial hipertensión. *J. Hypertens.*, 10(7): 85-90.

Sarnak, M.; Levey, A.; Schoolwerth, A.; Coresh, J.; Culeton, B. y Hamm, L. 2003. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. A statement from the american heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Circulation*, 108: 2154-2169.

Shulman, N.; Ford, C.; Hall, W.; Blafox, M.; Simon, D. y Langford, H. 1989. Prognostic value of serum creatinina and effect of treatment of hypertension on renal function: results from the hypertension detection and follow-up program. *J. Hypertens.*, 13(5): 80-93.

Sokal, R y Rohlf, J. 1989. *Biometría: Principios y métodos estadístico en la investigación biológica*. Editorial H. Blume. Madrid, España.

Spangler, J.; Bell, R.; Summerson, J. y Konen, J. 1997. Correlates of abnormal urinary albumin excretion rates among primary care patients with essential hypertension. *J. Am. Board. Fam. Pract.*, 10: 180-184.

Stevens, L.; Coresh, J.; Greene, T. y Levey, A. 2006. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.*, 354:

2473–2483.

Swedko, P.; Clark, H.; Paramsothy, K. y Akbari, A. 2003. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch. Intern. Med.*, 163: 356-360.

Talke, H y Schubert, G. 1965. *Klin, Wschr.*, 43:174.

Ticket, J.; Vol, S.; Hallab, M.; Caces, F. y Marre, M. 1994. Epidemiology of microalbuminuria in a French population. *J. Diab. Compl.*, 8: 294-295.

Toto, R. 2004. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *J. Clin. Hypertens.*, 6(3): 2-7.

Tozawa, M.; Iseki, K.; Iseki, C.; Kinjo, K.; Ikemiya, Y. y Takishita, S. 2003. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *J.Hypertens.*, 41: 1341-1345.

Tuttle, K. 2004. Cardiovascular implications of albuminuria. *J. Clin. Hypertens.*, 6(3): 13-17.

Velásquez, O.; Rosas, M.; Lara, A.; Pastelín, G.; Attie, F. y Tapia, R. 2002. Hipertensión arterial en México: resultados de la encuesta nacional de salud (ENSA) 2000. *Arch. Cardiol. Mexicano*, 72(1): 71-84.

Walker, W.; Neaton, J.; Cutler, J.; Neuwirth, R. y Cohen, J. 1992. Renal function changes in hypertensive members of de multiple risk factor intervention trial. *JAMA*, 268: 3085-3091.

Whelton, P. 1994. Epidemiology of hypertension. *Lancet*, 344: 101-106.

Wolf, K.; Cooper, R.; Banegas, J.; Giampaoli, S.; Hense, H.; Joffres, M.; Katarinen, M.; Poulter, N.; Primatesta, P.; Rodriguez, F.; Stegmayr, B.; Thamm, M.; Tuomilehto, J.; Vanuzzo, D. y Vescio, F. 2003. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*, 289: 2363-2369.

World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World health organization/international society of hypertension statement on management of hypertension. *J. Hypertens.*, 21: 1983-1992.

ANEXO 1

Consentimiento Válido

Bajo la coordinación del Dr. Henry De Freitas F, médico, profesor de Fisiopatología, se está realizando el proyecto de investigación intitulado: Microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes con hipertensión arterial sistémica que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, estado Sucre.

Yo: _____

C.I: _____ Nacionalidad: _____

Estado Civil: _____

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, inconveniente y riesgos relacionados con el estudio indicado, declaro mediante el presente:

Haber sido informado (a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este proyecto, de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: Microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes con hipertensión arterial sistémica que asisten a la consulta de cardiología del Hospital Universitario Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná estado Sucre.

Tener conocimiento claro que el objetivo del trabajo.

Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste en: donar de manera voluntaria una muestra de orina y una de sangre venosa, tomada por el investigador del proyecto.

Que las muestras de sangre venosa y de orina que acepto donar serán utilizadas

única y exclusivamente para demostrar la importancia de la microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes con hipertensión arterial sistémica.

Que el equipo de personas que realizan esta investigación coordinada por el Dr. Henry De Freitas F, me han garantizado confidencialidad relacionada tanto con mi identidad como a cualquier otra información relativa a mi persona a la que tenga acceso por concepto de mi participación en el proyecto antes mencionado.

Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.

Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo o inconveniente alguno para mi salud.

Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico producto de hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

DECLARACION DEL VOLUNTARIO

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

Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y a la vez autorizar al equipo de investigadores a realizar el referido estudio en las muestras de sangre venosa y de orina que acepto donar para los fines indicados anteriormente.

Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Nombre y Apellido: _____

C.I: _____

Fecha: _____

Firma del voluntario: _____

DECLARACION DEL INVESTIGADOR

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

Nombre: _____

Lugar y Fecha: _____

APÉNDICE 1

ENCUESTA

≠ Pac. _____

1. Identificación.

- Nombre y Apellidos: _____
- Edad: _____
- Sexo: F: _____ M: _____
- Dirección: _____
- Teléfonos Hab.: _____ Trab.: _____ Cel.: _____
- Talla: _____ Peso: _____

2. Datos Clínicos.

- Hipertenso: Si: _____ No: _____
- Presión Sistólica: _____ Presión Diastólica: _____
- Tiempo que conoce de ser hipertenso: _____
- Tiene Tratamiento: Si _____ No: _____
- Nombre del medicamento: _____
- Cumple adecuadamente el Tratamiento: Si: _____ No: _____
- Otra enfermedad: _____

3. Antecedentes Familiares.

	Si	No
➤ Hipertensión	_____	_____
➤ Diabetes	_____	_____
➤ Problemas Renales	_____	_____
➤ Problemas Hepáticos	_____	_____
➤ Otros	_____	_____

4. Hábitos.

	Si	No	Cuanto
➤ Fuma	_____	_____	_____
➤ Alcohol	_____	_____	_____

APÉNDICE 2

Tabla 1. Promedio de las concentraciones séricas de creatinina en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Consulta de cardiología Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, estado, sucre”.

Parámetro bioquímico	Sexo	n	Media
Creatinina sérica	Hombre	18	0,95
	Mujer	32	0,73
Total		50	

n: número de pacientes según el sexo, Media: promedio obtenido para los niveles séricos de creatinina.

Tabla 2. Promedio de las concentraciones séricas de urea en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Consulta de cardiología Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá, Cumaná, estado, sucre”.

Parámetro bioquímico	Sexo	n	Media
Urea sérica	Hombre	18	29,08
	Mujer	32	30,44
Total		50	

n: número de pacientes según el sexo, Media: promedio obtenido para los niveles séricos de urea.

HOJA DE METADATOS

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/5

Título	MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR DE DAÑO RENAL EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ” CUMANÁ, ESTADO SUCRE
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Mata B., Linda N.	CVLAC	14.420.656
	e-mail	lnmb15@hotmail.com
	e-mail	
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

Palabras o frases claves:

MICROALBUMINURIA
DAÑO RENAL
HIPERTENSION

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/5

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
CIENCIAS	BIOANALISIS

Resumen (abstract):

Con la finalidad de evaluar la presencia de microalbuminuria como marcador de daño renal en pacientes hipertensos, se estudió una población constituida por 50 pacientes, masculinos y femeninos, con diagnóstico clínico de hipertensión arterial sistémica (grupo experimental), con edades comprendidas entre 20 y 75 años, procedentes de la consulta de cardiología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá”, Cumaná, estado Sucre, y se compararon con 25 individuos aparentemente sanos (grupo control), de similares características en cuanto a sexo y edad. A cada grupo se les determinaron las concentraciones séricas de urea y creatinina; con la primera orina de la mañana se les realizó el examen químico de orina y posteriormente se les determinó la concentración de microalbuminuria durante tres meses con intervalo de un mes entre cada una de ellas. Las concentraciones de microalbuminuria fueron relacionadas con las presiones arteriales sistólica y diastólica en cada paciente y comparadas con algunos factores de riesgo asociados. Los niveles de urea y creatinina estuvieron dentro de los valores de referencia y el análisis químico de las muestras de orina resultó negativo para proteínas en ambos grupos estudiados. Se obtuvo una frecuencia de microalbuminuria positiva de 14% en los pacientes hipertensos. El análisis estadístico aplicado para evaluar la relación entre los niveles de presión arterial con la excreción urinaria de albúmina fue la prueba de Chi-cuadrado, con la cual no se observó asociación estadísticamente significativa entre estos parámetros. Las concentraciones de microalbuminuria estuvieron muy relacionadas con algunos factores de riesgo como sexo, edad, tiempo de evolución de la hipertensión, antecedentes familiares de hipertensión arterial. Los resultados señalados permiten concluir que la microalbuminuria constituye un marcador precoz de daño renal en los pacientes hipertenso.

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/5

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
De Freitas F, Henry A	R OL	A <input type="text"/> S <input type="text"/> U <input type="text"/> U <input type="text"/>
	C VLAC	
	e -mail	
	e -mail	
Díaz, Luis	R OL	A <input type="text"/> S <input type="text"/> U <input type="text"/> U <input type="text"/>
	C VLAC	
	e -mail	
	e -mail	

Fecha de discusión y aprobación:

Año Mes Día

04	02	11
----	----	----

Lenguaje:spa

Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/5

Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TESIS_LM.DOC	APPLICATION WORD

Alcance:

Espacial: NACIONAL

Temporal: TEMPORALES

Título o Grado asociado con el trabajo: LICENCIADO EN BIOANALISIS

Nivel Asociado con el Trabajo: LICENCIADO

Área de Estudio: BIOANALISIS

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

UNIVERSIDAD DE ORIENTE

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

Derechos:

Yo, **Linda N. Mata B.**, titular de la C.I.- 14.420.656, autor de la tesis titulada **MICROALBUMINURIA COMO MARCADOR DE DAÑO RENAL EN PACIENTES HIPERTENSOS QUE ASISTEN A LA CONSULTA DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO "ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ"**, autorizo a la Universidad de Oriente para la publicación de la misma con fines educativos.

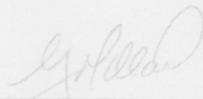


AUTOR 1



ASESOR

2



JURADO 1



JURADO

POR LA COMISIÓN DE TESIS:



