



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

VARIACIONES DE LAS CONCENTRACIONES IÓNICAS EN CÁLCULOS  
URINARIOS DE DIFERENTES COMPOSICIONES EN PACIENTES  
UROLITIÁSICOS EN LA CIUDAD DE CUMANÁ  
(Modalidad: Tesis de Grado)

JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ DICURÚ

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

CUMANÁ, 2011

VARIACIONES DE LAS CONCENTRACIONES IÓNICAS EN  
CÁLCULOS URINARIOS DE DIFERENTES COMPOSICIONES EN  
PACIENTES UROLITIASICOS EN LA CIUDAD DE CUMANÁ

APROBADO POR:



---

Dr. William Velásquez  
Asesor



---

P<sup>r</sup>of. (a) Gilda  
Millán Jurado



---

Dr. Henry De  
Freitas Jurado

## INDICE

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTOS .....	II
LISTA DE TABLAS .....	III
LISTA DE FIGURAS .....	IV
RESUMEN .....	VI
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	8
Muestra poblacional.....	8
Procesamiento de las muestras.....	8
Análisis estadístico .....	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES .....	22
CONCLUSIONES .....	23
BIBLIOGRAFÍA .....	23
BIBLIOGRAFÍA .....	24
ANEXO .....	28
HOJA DE METADATOS .....	40

## **DEDICATORIA**

A

Mi Dios Todopoderoso por estar siempre conmigo y ser el autor de todos mis triunfos.

Mis padres Gregoria Adelaida Dicurú de Rodríguez y Felix Manuel Rodríguez por haberme apoyado en este largo camino que he recorrido.

## **AGRADECIMIENTOS**

A

El Profesor William Velásquez por ayudarme enormemente a conseguir esta meta, muchas gracias.

La licenciada América Vargas

Mi hermana Mayerling Rodríguez por su apoyo brindado.

Mis tíos Germán Rodríguez y Guillermina Waldroph por su colaboración.

Mi madrina Marisol Villarroel por su apoyo.

Mi amiga Belkis Ramos

Mi amigo Robert

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Concentraciones de los diferentes patrones para la calibración del equipo de absorción atómica empleado para la obtención de las concentraciones de las muestras analizadas.....	10
Tabla 2. Concentraciones de los diferentes patrones para la calibración del espectrofotómetro de emisión atómica para la obtención de las concentraciones de las muestras analizadas.....	10

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Valores promedio de las concentraciones del electrolito calcio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. ....	12
Figura 2. Valores promedio de las concentraciones del electrolito cobre medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. ....	14
Figura 3. Valores promedio de las concentraciones del electrolito potasio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. ....	15
Figura 4. Valores promedio de las concentraciones del electrolito magnesio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. ....	16
Figura 5. Valores promedio de las concentraciones del electrolito manganeso medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. ....	18
Figura 6. Valores promedios de las concentraciones del electrolito sodio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato	

de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. .... 19

Figura 7. Valores promedio de las concentraciones del electrolito fósforo medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. .... 20

Figura 8. Valores promedio de las concentraciones del electrolito zinc medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato. .... 21



## RESUMEN

Se evaluaron las diferencias en las concentraciones iónicas en concreciones urinarias provenientes de pacientes, masculinos y femeninos, de la consulta de Urología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, para ello se analizaron 53 cálculos urinarios expulsados espontáneamente o extraídos quirúrgicamente. A cada uno de los cálculos, se le produjo un proceso de digestión con ácidos nítrico y perclórico en una relación 5:1 a una temperatura de 150°C. Luego, se midieron las concentraciones de los iones magnesio, calcio, zinc, manganeso y cobre (por absorción atómica), sodio y potasio (por fotometría de llama) y fósforo (por el método de Murphy y Riley). La identificación de los cristales presentes en los cálculos urinarios se realizó por la técnica de difracción de rayos X, y de acuerdo a su composición se clasificaron como cálculos de: ácido úrico, oxalato de calcio, fosfato y mixtos (oxalato más fosfato y oxalato más ácido úrico). Se aplicó la prueba estadística Kruskal-Wallis con el propósito de establecer las diferencias significativas en las concentraciones iónicas de los diferentes tipos de cálculos urinarios, y se obtuvo diferencias altamente significativas en las concentraciones de los iones calcio, magnesio, sodio, fósforo y zinc, mientras que la concentración del ión potasio arrojó diferencias significativas. Los iones cobre y manganeso no mostraron diferencias significativas. Estos resultados permiten señalar que los iones calcio, magnesio, sodio, fósforo, zinc y potasio participan significativamente en los procesos de sobresaturación, precipitación, agregación y formación de los cálculos en el tracto urinario.

## INTRODUCCIÓN

Los cálculos urinarios son estructuras sólidas que se originan como consecuencia de alteraciones en el balance físico-químico y/o dinámico del aparato urinario, desde los túbulos colectores hasta la uretra; tienen el tamaño mínimo de 1 000 micras y están formados básicamente por elementos cristalinos (sales urinarias), y en menor medida, por elementos amorfos orgánicos y/o inorgánicos (Schneider y Berg, 1985).

Los primeros estudios realizados sobre los cálculos urinarios datan de 1800, y consistieron en identificar un cálculo urinario de ácido úrico; sin embargo, la caracterización química de los cálculos urinarios ocurrió en 1860, cuando se describe por primera vez, una clasificación para la investigación de éstos basada en el color, la dureza y las reacciones químicas realizadas directamente sobre la concreción. El análisis microquímico mediante observaciones al microscopio iniciado en 1874, permitió un estudio más científico del cálculo, a partir de estos primeros conocimientos y con el fin de identificar los principales aniones y cationes presentes en la composición de los cálculos urinarios (Pieras, 2004; Arasa, 2008).

La sobresaturación urinaria es un factor necesario para la nucleación, crecimiento y agregación del cristal de los compuestos litogénicos ya que, constituye la fuerza conductora fundamental del proceso de cristalización. Aún así, ésta no es condición suficiente ya que, incluso sujetos sanos presentan orinas sobresaturadas (Robertson *et al.*, 1968; Fleisch, 1978).

Diversas sustancias en la orina pueden cristalizar mediante un proceso de sobresaturación formando concreciones sólidas, influenciado por la ausencia de inhibidores de la cristalización, por la presencia de sustancias promotoras de ésta y por factores relacionados con la morfoanatomía renal. En definitiva, para

que se forme el cálculo urinario, la función renal debe permitir la excreción de una cantidad excesiva de especies químicas en condiciones físicas de saturación y pH adecuado que permitan su cristalización, favorecida por la presencia de determinados promotores de la cristalización y por ausencia absoluta o relativa, de numerosos inhibidores de la precipitación y agregación cristalina (Muñoz, 2004).

Los inhibidores más importantes de la litogénesis son: 1) magnesio, 2) citrato, 3) pirofosfatos; 4) glucosaminoglicanos; 5) glucoproteínas (proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, litostatina, osteopontina-uropontina, entre otros) y 6) zinc (Arasa, 2008).

Los inhibidores del crecimiento más importantes de los cristales de oxalato de calcio son los glucosaminoglicanos, la nefrocalcina y la proteína de Tamm-Horsfall, mientras que los cristales de fosfato de calcio son el citrato, el pirofosfato y el magnesio. En cuanto a los quelantes, los más importantes son el magnesio para el oxalato y el citrato para el calcio (Hennequin *et al.*, 1993; Bergadá y Ara, 2000).

El citrato actúa también como un quelante al formar complejos solubles con el calcio, con lo que disminuye la saturación de calcio iónico y la concentración de cualquier compuesto insoluble de este ión (oxalato o fosfato) en la orina (Meyer y Smith, 1975; Kok *et al.*, 1986; Coe y Favus, 1989; Grases *et al.*, 1992; Tiselius *et al.*, 1993; Bergadá y Ara, 2000).

Los cálculos renales se forman cuando la concentración de los componentes de la orina alcanzan un nivel en el cual, es posible la cristalización. Aunque, las manifestaciones clínicas en los pacientes con cálculos son similares, éstos difieren en su composición, patogénesis y tratamiento. La clasificación morfoconstitucional de los cálculos urinarios

consiste en la aplicación de criterios, de forma mineralógica y morfológica, que sirven para clasificar los cálculos en diversos tipos, cada uno con una composición dominante y a los que pueden atribuirse causas probables de la formación del mismo (Guillén *et al.*, 2008).

El estudio minucioso de la composición y microestructura de los cálculos renales, ha permitido obtener información importante sobre los mecanismos físico-químicos de su formación, esto ha posibilitado el desarrollo reciente de clasificaciones que relacionan la composición y estructura de los cálculos renales con sus mecanismos de formación, y por extensión, con los posibles factores urinarios responsables de su formación. Estas clasificaciones son de gran importancia en la práctica clínica ya que permiten, a través de un análisis de morfología, estructura y composición del cálculo renal, conocer las posibles alteraciones urinarias susceptibles de haber desencadenado el episodio urolítico, proporcionando de esta manera, información decisiva para el tratamiento de la enfermedad litiásica encaminado a evitar recidivas (Leusmann, 1991; Daudon *et al.*, 1993; Grases *et al.*, 1998).

Existen dos tipos principales de cálculos que contienen fosfato. Los cálculos de fosfato de calcio formados básicamente de hidroxiapatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$ ) o brushita (BRU) ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) y los cálculos infecciosos de estruvita  $\text{MgNH}_4\text{PO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . También se han encontrado otros fosfatos diferentes, como carbonato de apatita ( $\text{Ca}_{10}(\text{OHCO}_3\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) o whitlockita ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), como componentes mayoritarios o minoritarios de cálculos renales (Prien y Frondel, 1947; Herring, 1962; Murphy y Pyrah, 1962; Daudon *et al.*, 1993).

Los cálculos infecciosos están formados por estruvita (20-60%), hidroxiapatita y materia orgánica. Estos cálculos no presentan forma regular, de manera que los cristales de estruvita están diseminados en el interior del

cálculo, donde también aparecen esferas individuales de hidroxiapatita y en cantidad considerable de materia orgánica amorfa distribuida por todo el cálculo (Lerner *et al.*, 1989).

Los cálculos urinarios están conformados principalmente por los compuestos ácido úrico y oxalato de calcio, los cuales precipitan en el tracto urinario donde las orinas poseen un pH ácido. Por esta razón, se hace necesario conocer ciertos aspectos y propiedades de estos compuestos y su relación con el proceso urolítico. En tal sentido, se debe señalar que el ácido úrico cristaliza en disoluciones acuosas, como ácido úrico anhidro (AUA), o ácido úrico dihidrato (AUD) o una mezcla de ambas fases, de manera que el AUD se transforma rápidamente en AUA (Hesse *et al.*, 1979).

El oxalato de calcio constituye el componente mayoritario en aproximadamente 70% de los cálculos urinarios generados en pacientes procedente de los países industrializados, presentándose en dos formas hidratadas diferentes: el oxalato de calcio monohidratado (COM) y el oxalato de calcio dihidrato (COD). Es importante considerar que, la forma dihidratada del oxalato de calcio es la fase termodinámicamente inestable del oxalato de calcio, y que en contacto con la fase líquida se transforma gradualmente en la forma monohidratada que es la estable (Skirtic *et al.*, 1987). De hecho, la formación de cristales de COD sólo se puede explicar considerando factores cinéticos. De esta forma, se ha demostrado que para los valores elevados de la relación calcio/oxalato, fuerza iónica elevada, presencia de citrato en cantidades importantes y presencia de fosfato de calcio coloidal ( $\text{pH} \geq 6$ ), la producción de cálculos de la forma dihidratada es cinéticamente más favorable que la producción de cálculos de la forma monohidratada (Grases *et al.*, 1990).

Normalmente, existe un balance entre los factores dependientes de la composición de la orina (sobresaturación, promotores e inhibidores) y los

factores morfoanatómicos, de modo que no se forman cálculos renales. Sin embargo, si el equilibrio se altera, probablemente, se manifiesta un episodio litiasico. Ello puede ocurrir, en aquellos casos en los que se manifiesta una concentración alta de compuestos litógenos en orina (hipercalciuria, hiperoxaluria e hiperuricosuria) o un déficit importante de inhibidores (hipomagnesiuria e hipocitraturia). La nucleación es la primera etapa en la aglomeración de iones (núcleos cristalinos). Algunos de los núcleos formados crecen y aumentan su volumen, mientras que otros se disocian. Cuando un núcleo alcanza una determinada dimensión crítica, entonces, inevitablemente aumenta su volumen en el sistema sobresaturado, se hace insoluble y luego, alcanza una dimensión macroscópica a través de la combinación de las etapas posteriores de crecimiento cristalino y agregación cristalina (Muñoz, 2004).

En el proceso urolítico los iones juegan un papel importante, ya que ayudan a la formación de las sales que constituyen los cálculos o inhiben la nucleación de los componentes cristalinos, formando compuestos solubles en la orina, ayudando así a su eliminación. En este sentido, se puede señalar el papel importante que juega el calcio en la constitución de los cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio (Velásquez *et al.*, 1996; Cova *et al.*, 1998). El magnesio actúa como quelante, ya que se une a los aniones, como el oxalato, y lo transforma en oxalato de magnesio, mucho más soluble que el oxalato de calcio (Hallson *et al.*, 1982). El magnesio aumenta hasta 20 veces la solubilidad de las sales de oxalato de calcio (Giebel, 1987).

El papel del zinc como inhibidor de la litogénesis estaría relacionado con su acción sobre la regeneración de los epitelios. Esta acción se produce en sinergia con la vitamina A, en cuya biosíntesis participan metaloenzimas, como la alcohol-deshidrogenasa, que contienen zinc en su estructura, las cuales catalizan la transformación del retinol en retinal. De esta forma, el zinc actuaría como coadyuvante de la vitamina A en su papel de catalizador de la síntesis de

glucosaminoglicanos y glucoproteínas (Coleman, 1992; Grases y Söhnel, 1993). La orina contiene potentes inhibidores y quelantes para los cálculos de oxalato y fosfato de calcio, pero no así para los de ácido úrico, cistina y estruvita. De esta forma, inhibe la nucleación heterogénea del oxalato de calcio sobre el fosfato de calcio ya que, al unirse al calcio disminuye la concentración de éste, quedando susceptible de combinarse con otros aniones para formar compuestos insolubles (Coe y Favus, 1989; Grases *et al.*, 1989).

En condiciones normales el calcio, el oxalato y el fosfato urinarios forman con los inhibidores presentes en la orina diversos complejos solubles estables. Como resultado de ello, sus actividades como iones libres son considerablemente menores que sus concentraciones químicas. La disminución de los inhibidores puede aumentar la actividad iónica de los mismos y hacer que pasen de una zona de saturación estable a otra menos estable, sin que para ello sea necesario que se hayan modificado sus concentraciones urinarias (Coe y Favus, 1989).

El ácido oxálico (HOOC-COOH) es un producto final del metabolismo sin utilidad biológica conocida; se trata de un ácido dicarboxílico fuerte, con gran afinidad por los cationes divalentes como el calcio y el magnesio, muy soluble en agua, y que cristaliza en forma deshidratada, aunque pierde el agua a 100°C. El ácido oxálico también puede unirse al sodio y al potasio y formar sales solubles con ellos (Desmars y Tawashi, 1973; Pinto, 1993).

La evaluación metabólico-mineral de los pacientes litiásicos permite conocer los factores implicados en la formación de los cálculos entre el 70-90% de los casos. Por ello, ésta evaluación es imprescindible si se pretende adoptar un programa profiláctico específico y adecuado al perfil litógeno de cada paciente (Preminger, 1989; Smith, 1990; Lancina, 1999).

Lo anteriormente expuesto señala la importancia del estudio de los iones en los cálculos urinarios, debido a que todas las sales que componen a estas concreciones tienen en su estructura química electrolitos. Además, a través del estudio de la composición iónica del cálculo es posible identificar, en parte, los responsables dietéticos y los mecanismos homeostáticos causantes del proceso urolítico en los individuos con calculosis urinaria. Por estos motivos, se realizó el presente estudio para evaluar las variaciones iónicas en cálculos urinarios de diferentes composiciones, en pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, Estado Sucre.



## METODOLOGÍA

### **Muestra poblacional**

La muestra poblacional estuvo conformada por 53 cálculos urinarios expulsados espontáneamente o extraídos quirúrgicamente de pacientes urolitiásicos masculinos y femeninos, provenientes de la consulta de Urología del Hospital Universitario “Antonio Patricio de Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

El número de muestra representativa adoptado por la fórmula de Cochram (1985) es de 20; no obstante, se analizaron 53 cálculos provenientes de estos individuos, ya que se consideró que 20 muestras no permitirían inferir un comportamiento en torno a la composición química de los cálculos urinarios: La fórmula propuesta por Cochran (1985) es:

$$n = \frac{K^2 \times N \times PQ}{e^2 \times (N-1) + (K^2 \times PQ)}$$

donde:

K = 1,96 Nivel de confiabilidad

P= 0,05 Probabilidad de aceptación

e= 0,06 Error de estudio

Q= 0,995 Probabilidad de rechazo

N= Tamaño de la muestra

### **Procesamiento de las muestras**

Los cálculos urinarios obtenidos de las formas antes señaladas, fueron lavados con agua destilada y se colocaron dentro de un desecador por 24 horas, seguidamente se pesaron y trituraron en un mortero. Posteriormente, se colocaron en viales etiquetándolos con el nombre, edad y número correspondientes al paciente.

La identificación de los cristales presentes en los cálculos urinarios se realizó por la técnica de difracción de rayos X. Para ello, se utilizaron las muestras trituradas y fueron analizadas en un difractómetro de rayos X, marca Siemens, modelo D5000, el cual usa un cátodo de cobre y filtro de níquel, con un voltaje de 40 kV y 20 mA de intensidad de corriente en el generador de rayos X, y mediante la comparación con patrones internos de la base de datos del computador se identificaron los compuestos cristalinos (Wallich, 1972).

Para la determinación de los iones sodio, potasio, magnesio, calcio, fósforo, zinc, manganeso y cobre, se trataron las muestras con soluciones ácidas para disolver la materia inorgánica. Se colocaron 25 mg de muestra en un vaso de precipitado y se les agregó 1 ml de una solución de ácido nítrico: ácido perclórico en una proporción 5:1 y se colocaron a digerir a 150°C, luego se le añadió una gota de ácido clorhídrico. Posteriormente, se colocaron en matraces de 25 ml, se le añadió 1 ml de cloruro de lantano al 0,1%, se enrasaron con agua destilada y se colocaron en envases de plásticos estériles (Garrat, 1960).

Las concentraciones de los iones magnesio, calcio, fósforo, zinc, manganeso y cobre, en los cálculos urinarios, fueron determinados por el procedimiento de absorción atómica usando un espectrofotómetro para ello, marca Perkin Elmer, modelo 3100 (Chapman y Pratt, 1961).

Se prepararon patrones primarios expresados en partes por millón (ppm) con el propósito de calibrar el equipo de espectrofotometría de absorción atómica. Las concentraciones se reflejan en la tabla 1. Con estos patrones se procedió a calibrar el espectrofotómetro de absorción por separado para cada ión y luego, se midieron las distintas concentraciones de cada uno de ellos.

Tabla 1. Concentraciones de los diferentes patrones para la calibración del equipo de absorción atómica empleado para la obtención de las concentraciones de las muestras analizadas.

Elemento	Patrón 1	Concentraciones (ppm)		
		Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4
Cobre	1,00	2,00	4,00	5,00
Calcio	1,00	2,00	4,00	5,00
Zinc	0,10	0,25	0,50	1,00
Magnesio	0,10	0,15	0,30	0,50
Manganeso	1,00	1,25	2,00	2,50

ppm= partes por millón

Los iones sodio y potasio fueron medidos en un espectrofotómetro de emisión atómica marca Corning, modelo 410 digital.

Se prepararon patrones que sirvieron para calibrar el equipo empleado y medir las distintas concentraciones (ppm) de los iones.

Tabla 2. Concentraciones de los diferentes patrones para la calibración del espectrofotómetro de emisión atómica para la obtención de las concentraciones de las muestras analizadas.

Elemento	Patrón 1	Concentraciones (ppm)		
		Patrón 2	Patrón 3	Patrón 4
Sodio	0,00	1,00	4,00	6,00
Potasio	0,00	1,00	4,00	6,00

ppm= partes por millón

Los iones fosfato fueron determinados mediante el método colorimétrico de Murphy y Riley (Jackson, 1964) en un espectral 20, para tal fin se prepararon patrones de fósforo, expresados con las siguientes concentraciones (ppm), 0,0; 0,1; 0,2; 0,4; 0,6 y 1,0. Se colocaron alícuotas de 1 ml de las muestras conjuntamente con 4 ml del reactivo de Murphy y Riley con ácido ascórbico en matraces de 25 ml y se completaron con agua destilada hasta la línea de enrase. Se esperaron 5 minutos y se leyeron las absorbancias a una longitud de onda de 840 nm.

**Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos en el presente estudio fueron analizados por la prueba estadística Kruskal-Wallis con el propósito de establecer las diferencias significativas en las concentraciones iónicas de los diferentes tipos de cálculos urinarios. La toma de decisiones se realizó a un nivel de confiabilidad del 95% (Sokal y Rohlf, 1979).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La figura 1 muestra los valores promedio de las concentraciones del electrolito calcio cuantificado en las muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Se observa que las mayores concentraciones de calcio se encuentran en los cálculos de oxalato de calcio y mixtos de fosfato y oxalato mientras que, las menores concentraciones se encontraron en las concreciones de ácido úrico. Estas oscilaciones en las concentraciones de este ión originaron diferencias altamente significativas ( $Kw=37,56^{***}$ ) al aplicar la prueba estadística Kruskal-Wallis

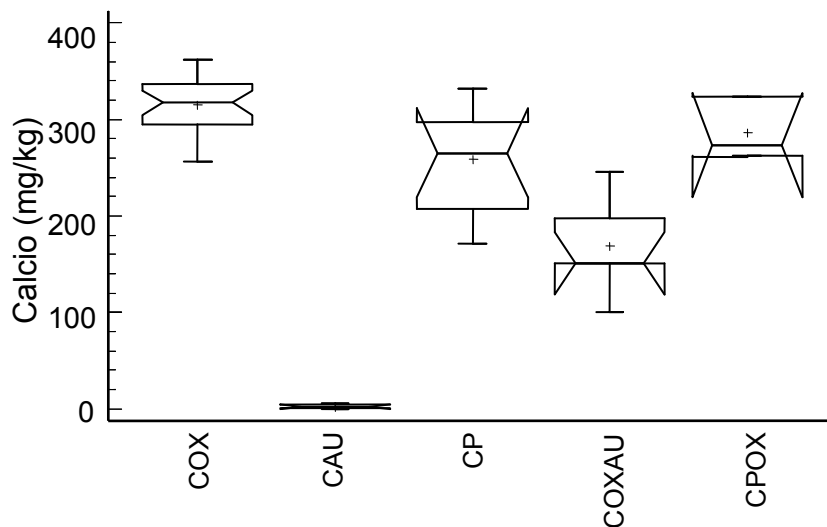


Figura 1. Valores promedio de las concentraciones del electrolito calcio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

Estos resultados, ponen de manifiesto la alta afinidad del ión calcio por los radicales oxalato y fosfato para formar sales insolubles, saturar la orina y favorecer la precipitación de cristales de oxalato de calcio, fosfato de calcio y la combinación de éstos en forma simultánea, para constituir respectivamente, cálculos oxálicos, fosfáticos y mixtos de oxalato y fosfato. Además, debe

señalarse que el oxalato de calcio posee una constante del producto de solubilidad muy baja ( $K_{ps} = 2 \times 10^{-9}$ ), lo que podría explicar la precipitación de esta sal, de manera más fácil en la orina de pacientes con pH ácido (Brow y Sallec, 1977).

Otro aspecto importante a destacar en esta figura, es la escasa concentración de calcio presente en los cálculos de ácido úrico, lo que pone en evidencia que este compuesto precipita en forma pura en el tracto urinario originando concreciones urinarias únicas sin la participación significativa del calcio (Velásquez *et al.*, 1996).

Finalmente, se debe señalar que los altos niveles de calcio encontrados en los cálculos de oxalato de calcio, fosfato, oxalato más ácido úrico y cálculos de fosfato más oxalato, están relacionados probablemente, con aumentos en la secreción de la hormona paratiroidea y la producción de la vitamina D; ya que ambas producen aumento del ión calcio en el líquido extracelular como consecuencia de la resorción ósea de este catión y la absorción intestinal de calcio, respectivamente. Estas dos situaciones, incrementan los niveles séricos de calcio y favorecen la saturación y su precipitación en el tracto urinario con la consecuente formación de las concreciones de oxalato de calcio en los pacientes urolitiásicos (Velásquez *et al.*, 1999).

Los valores promedio de las concentraciones del electrolito cobre, cuantificados en las muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná, se muestran en la figura 2. Se puede observar que la mayor concentración de este electrolito se encontró en los cálculos de oxalato y fosfato, mientras que la mínima concentración de cobre se observó en las concreciones mixtas de oxalato y ácido úrico. Sin embargo, esto no fue suficiente como para indicar diferencias significativas al aplicar la prueba estadística Kruskal-Wallis ( $K_w = 8,76$  ns).

La ausencia de diferencias significativas en la evaluación estadística de las concentraciones del ión cobre, medidas en las concreciones urinarias de los pacientes con urolitiasis, permite deducir que este elemento no participa significativamente, en el proceso de formación de sales urolíticas. Este hecho se evidencia, en las bajas concentraciones del ión cobre observadas en los diferentes tipos de cálculos urinarios. Además, debe señalarse que este ión cuando se une al radical oxalato forma una sal que es muy soluble en la orina, lo que demuestra la poca participación que tiene el cobre en la formación de sales litogénicas (Betancourt *et al.*, 1998; Cova *et al.*, 1998; Velásquez *et al.*, 1999).

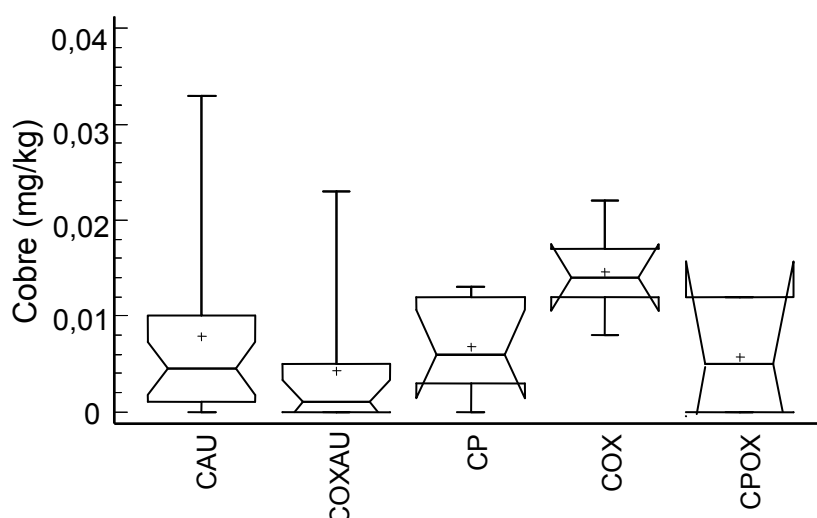


Figura 2. Valores promedio de las concentraciones del electrolito cobre medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

La figura 3, muestra los valores promedio de las concentraciones del electrolito potasio cuantificado en las muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. Se observa que, la mayor concentración promedio de este ión se encontró en los cálculos de fosfato y la menor en las concreciones de oxalato. Estas variaciones en las

concentraciones de potasio en los diferentes cálculos urinarios son las responsables de las diferencias significativas al aplicar la prueba estadística Kruskal-Wallis ( $K_w = 12,632^*$ ).

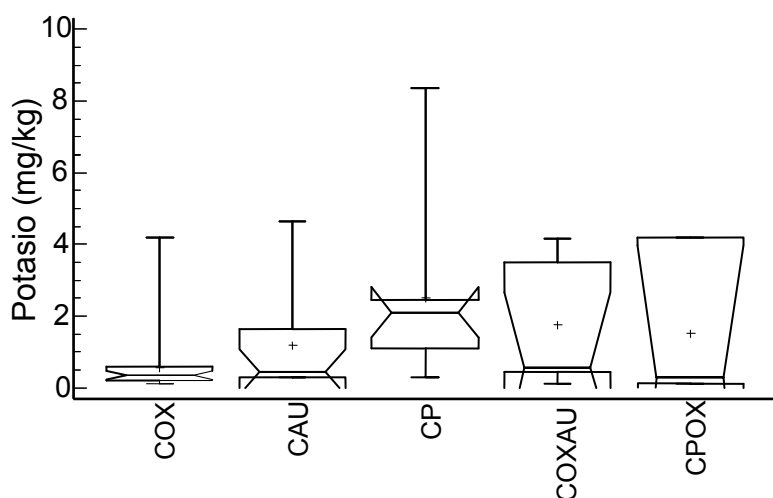


Figura 3. Valores promedio de las concentraciones del electrolito potasio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

Las mayores concentraciones de potasio observadas en los cálculos urinarios de fosfato, tienen su explicación en la unión que se establece entre este catión monovalente y el radical fosfato. Contrario a esto, se debe señalar la poca afinidad de este electrolito con el radical oxalato y el ácido úrico, lo que explica la baja concentración de potasio en los cálculos de oxalato, ácido úrico y los cálculos mixtos de oxalato y ácido úrico (Betancourt *et al.*, 1998; Velásquez *et al.*, 1999).

Otras posibles explicaciones a estos hallazgos de potasio en las concreciones urinarias de fosfato, están relacionadas con un mayor consumo de sales potásicas en la dieta de estos individuos y con disminuciones de los procesos reabsortivos de potasio de estos pacientes, lo que conlleva a una saturación potásica de la orina de estos individuos (Cova *et al.*, 1988;



Betancourt *et al.*, 1998; Castrillo, 1998).

Las concentraciones del ión magnesio, encontradas en las concreciones urinarias provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre se observan en la figura 4. Esta gráfica permite observar concentraciones aumentadas de magnesio en las concreciones urinarias de fosfato y en los cálculos mixtos de fosfato y oxalato y concentraciones mínimas de este catión en las concreciones de ácido úrico y las mixtas de oxalato de calcio y ácido úrico. Estas variaciones en las concentraciones del ión magnesio en las concreciones analizadas produjeron diferencias altamente significativas al aplicar la prueba estadística Kruskal-Wallis ( $Kw= 44,33^{***}$ ). Estos resultados permiten señalar que, el radical fosfato posee mayor afinidad por el ión magnesio que el radical oxalato y el ácido úrico, donde las concentraciones son muy bajas (Belmar *et al.*, 2004).

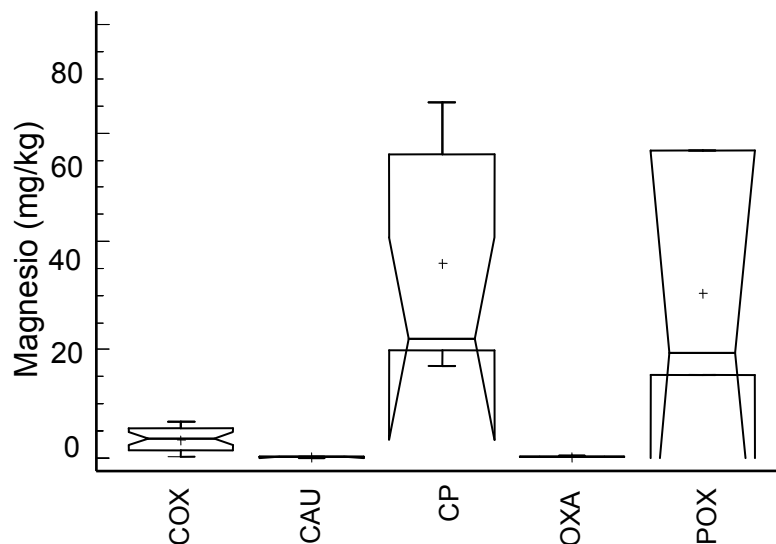


Figura 4. Valores promedio de las concentraciones del electrolito magnesio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

Otra explicación a los resultados obtenidos en el presente estudio, viene dada por el mayor consumo de alimentos que contienen magnesio como semillas de girasol, garbanzos, lentejas, frijol negro y rojo, arroz blanco y precocido, leche entera en polvo, quesos, ajo y plátano, entre otros, por parte de los pacientes urolitiásicos fosfático y mixtos (Silva y Valverde, 2010).

Además, debe señalarse que el magnesio actúa como quelante ya que, se une a los aniones, fundamentalmente, al oxalato, y lo transforma en oxalato magnesio, mucho más soluble que el oxalato de calcio (Hallson *et al.*, 1982). El magnesio aumenta hasta 20 veces la solubilidad de las sales de oxalato (Giebel, 1987). De esta forma, inhibe la nucleación heterogénea del oxalato de calcio sobre el fosfato de calcio (Ibarz *et al.*, 1981; Grases *et al.*, 1989).

La figura 5 muestra los valores promedio de las concentraciones del electrolito manganeso, cuantificados en las muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná. Se puede observar que la mayor concentración promedio de este ión se encontró en los cálculos mixtos de oxalato y ácido úrico y la menor en las concreciones de fosfato. La aplicación de la prueba estadística Kruskal-Wallis no arrojó diferencias significativas ( $k_w = 5,28$  ns) al evaluar este parámetro en las concreciones urinarias estudiadas.

La ausencia de diferencias significativas del ión manganeso en los cálculos urinarios, al igual que la evaluación del ión cobre en estas concreciones, permiten señalar la escasa participación del manganeso en la formación de sales oxálicas, úricas y fosfáticas con ese catión divalente. Además, estos resultados ponen en evidencia que la orina de pacientes urolitiásicos no contiene concentraciones significativas de manganeso, por lo que sus niveles no saturan la orina y en consecuencia, no forman sales urolíticas (Hofbauer, 1991).

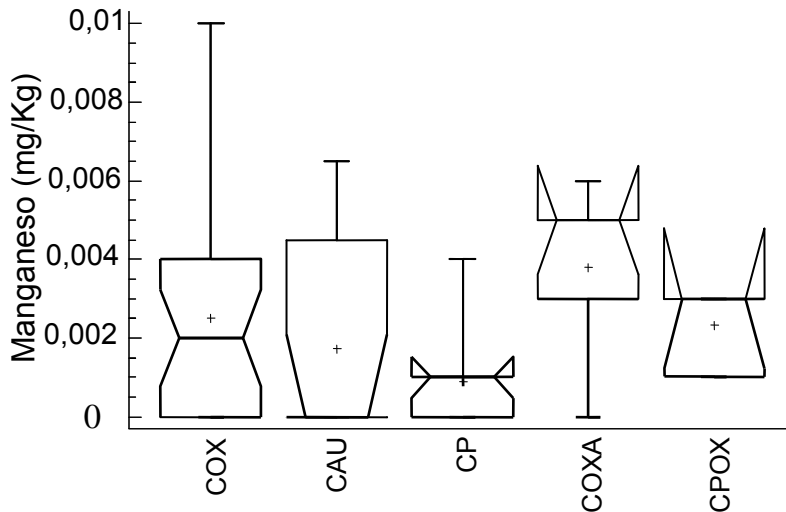


Figura 5. Valores promedio de las concentraciones del electrolito manganeso medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

La presencia de ciertos oligoelementos en la orina también puede favorecer la litogénesis. Así, se ha visto que existe una relación evidente entre la presencia en la orina de hierro y cobre, la ausencia o mínima presencia en la misma de manganeso, y la formación de cálculos de oxalato de calcio (Arrabal *et al.*, 1987).

La figura 6 muestra las concentraciones promedio del electrolito sodio cuantificadas en concreciones urinarias provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. En ella se observa que la mayor concentración promedio de este catión se encuentra en los cálculos de fosfato y las menores concentraciones en las concreciones de ácido úrico y oxalato. La aplicación de la prueba estadística Kruska-Wallis arrojó diferencias altamente significativas ( $Kw= 22,37^{***}$ ) al evaluar este parámetro en las concreciones urinarias analizadas en el presente estudio.

Las diferencias altamente significativas encontradas en las concentraciones del ión sodio medidas en los cálculos urinarios permiten

señalar que los mismos son debidos casi exclusivamente a las altas concentraciones de este catión en las concreciones urinarias fosfáticas, ya que el resto de los tipos de cálculos presentan concentraciones muy bajas de sodio debido a que el cloruro de sodio (compuesto que se filtra fácilmente por los glomérulos y constituye la principal forma de sodio presente en la orina) es una sal muy soluble y abundantemente en la orina, pero se encuentran en muy bajas concentraciones en los cálculos urinarios debido a la alta solubilidad en el filtrado glomerular (Betancourt *et al.*,1998).

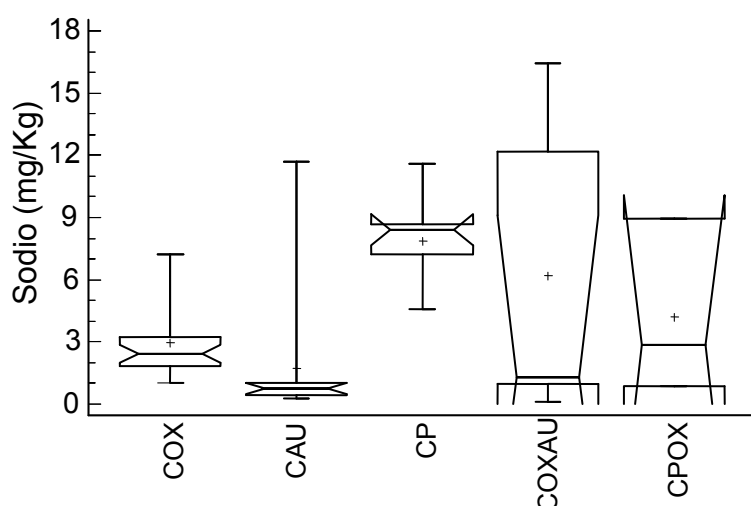


Figura 6. Valores promedio de las concentraciones del electrolito sodio medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

Las concentraciones del ión fosforo, encontradas en las concreciones urinarias provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre se observan en la figura 7. Esta gráfica permite observar concentraciones aumentadas de fósforo en las concreciones urinarias de fosfato y concentraciones mínimas de este ión en las concreciones de ácido úrico y las mixtas de oxalato y ácido úrico. Estas variaciones en las concentraciones del ión fósforo en las concreciones analizadas produjeron diferencias altamente significativas al aplicar la prueba estadística Kruskal-Wallis ( $Kw= 44,26^{***}$ ).

Las altas concentraciones de fósforo encontradas en los cálculos fosfáticos pueden tener su explicación, probablemente, en un aumento de la secreción de la hormona paratiroidea, la cual incrementa la resorción de fosfato a nivel óseo y disminuye su reabsorción a nivel de los túbulos renales, condicionado la saturación de este ión en la orina y favoreciendo su precipitación en el tracto urinario, con la consecuente formación de cálculos en esta estructura (Coe y Favus, 1989).

La formación de cálculos urinarios mixtos de oxalato y fosfato, está relacionada en gran parte, al producto de infecciones recurrentes provocada por ciertos organismos productores de la enzima ureasa, la cual degrada la urea a amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) y dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), el  $\text{NH}_3$  se hidroliza a ión amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) y aumenta el pH urinario hasta valores de 8-9, favoreciendo la precipitación de las sales fosfáticas las cuales, se depositan sobre el núcleo de oxalato ya formado y origina las concreciones urinarias mixtas de oxalato-fosfato (Mossry y Glassock, 1985).

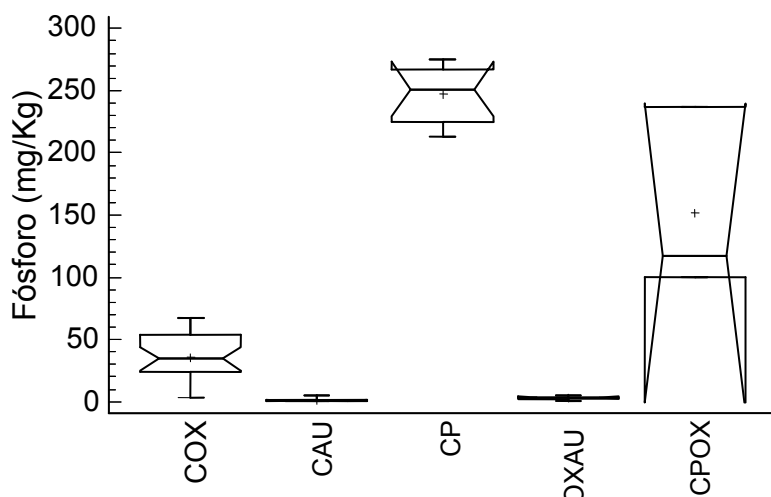


Figura 7. Valores promedio de las concentraciones del electrolito fósforo medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

La figura 8, muestra los valores promedio de las concentraciones del electrolito zinc cuantificados en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes de la ciudad de Cumaná. En la misma, se observa que la mayor concentración promedio de este ión se encontró en los cálculos de fosfato, mientras que la menor concentración la presentó las concreciones de ácido úrico. Estas variaciones en las concentraciones de zinc en los diferentes cálculos urinarios son las responsables de las diferencias altamente significativas al aplicar la prueba estadística Kruskal-Wallis ( $Kw= 24,50^{***}$ ).

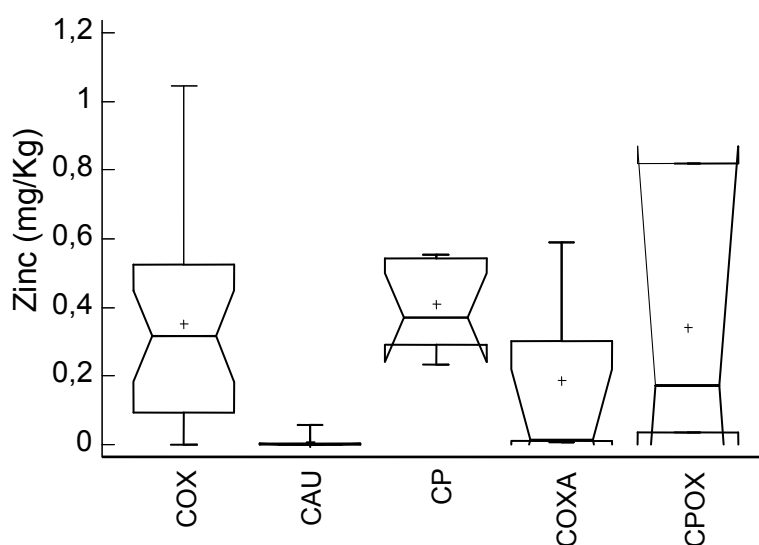


Figura 8. Valores promedio de las concentraciones del electrolito zinc medidos en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

Los resultados obtenidos en relación a las concentraciones de zinc en los cálculos urinarios analizados ponen de manifiesto las bajas concentraciones de este electrolito en las concreciones urinarias. Este hecho, tiene su explicación en la alta solubilidad que experimentan las sales de zinc en la orina de los pacientes urolitiásicos, lo que evita la constitución de sales de zinc, en forma significativa en los cálculos del tracto urinario. No obstante, se debe señalar que las concentraciones aumentadas de este ión en las cálculos de oxalato y fosfato

de calcio son poco comunes en los pacientes urolitiásicos, hasta tal punto que en España sólo se ha reportado una sola concreción de sales de fosfato de zinc en concreciones urinarias desde 1953; en la ciudad de Cumaná se reportan pacientes calculosis de sales de zinc en pocas ocasiones (Velásquez *et al.*, 1995; Betancourt *et al.*, 1998; Cova *et al.*, 1998).

Los cálculos de ácido úrico, poseen menor concentración de los electrolitos analizados debido a que este ácido en forma libre no disociado, es mucho menos soluble que el urato monohidrogenado. Por esta razón, el ácido úrico no disociado posee una mayor probabilidad de formación de concreciones urinarias.

Otra posible explicación a la baja concentración iónica en los cálculos de ácido úrico, viene dada por el hecho de que la unión ácido úrico-iones es por un enlace de coordinación, en el cual el ión central puede permitir la unión de varias moléculas de ácido úrico a su alrededor, de manera que cuando precipita el ácido úrico, habrán muchas moléculas de este compuesto y poca concentración iónica en estos cálculos urinarios. Estos resultados concuerdan con lo expresado por Prien y Frondel (1947), Dosch (1981) y Mossry y Glassock (1985), quienes encontraron pequeñas proporciones de magnesio y calcio en este tipo de concreciones.

## **CONCLUSIONES**

Los iones calcio, potasio, magnesio, sodio, fosfato y zinc participan significativamente en el proceso de formación, saturación y precipitación de sales en el tracto urinario, mientras que los electrolitos cobre y manganeso tienen poca participación en el proceso urolítico.

Los cálculos de ácido úrico contienen menos concentraciones iónicas que las concreciones oxálicas y fosfáticas debido a que este compuesto puede precipitar en forma libre o no disociada y formar concreciones en el tracto urinario.

Las diferencias altamente significativas encontradas en la evaluación de la concentración del ión fosfato con respecto a las concreciones fosfáticas y oxálicas denotan la presencia de infecciones en las vías urinarias en pacientes urolitiásicos.



## BIBLIOGRAFÍA

Arasa, M. 2008. Influencia del ejercicio físico intenso y prolongado sobre los principales parámetros bioquímicos relacionados con la nefrolitiasis. Tesis Postgrado, Universidad de Valencia, España.

Arrabal, M.; Rodríguez, T.; Pedrajas, A.; Aguilar, J.; Martín, G. y Tallada, M. 1987. Presencia de oligoelementos en cálculos urinarios. Litogénesis. *Arch. Esp. Urol.* 40: 101.

Belmar, D.; Lemus, M.; Velásquez, W.; Belmar, M. y Zapata, C. 2004. Variaciones hemogasodinámicas, electrolíticas y hematológicas en pacientes urolitiásicos. *Saber*, 16(2): 105-110.

Bergadá, E. y Ara J. 2000. *Aspectos metabólicos de la litiasis renal*. Farreras, P. Rozman, C., editores. Medicina Interna. Madrid, Harcourt.

Betancourt, J.; Cruces, P. y Velásquez, W. 1998. Concentraciones de sodio, potasio, cobre, manganeso y zinc en cálculos urinarios de oxalato, ácido úrico, fosfato y mixtos. *Act. Cient. Venezol.*, 48(2): 276.

Brow, G. y Sallee, E. 1977. *Química Cuantitativa*. Editorial Reverte, España.

Castrillo, J. 1988. Litiasis renal. *Av. Nefrol. e Infec. Urin.*, 4: 82.

Chapman, H. y Pratt, P. 1961. *Methods of analysis for soils, plants and water*. University of California. Division of agricultural sciences. California, USA.

Cochran, W. 1985. *Técnicas de muestreo*. Editorial Continental. México.

Coe, F. y Favus, M. 1989. Nefrolitiasis in: Braunwald, E.; Wilson, J.; Martín, J. y Kasper, D. *Principios de Medicina Interna*. Interamericana McGraw-Hill. España.

Coleman, J. 1992. Zinc proteins: enzymes, storage proteins, transcription factors and replications proteins. *Ann. Rev. Biochem.*, 61: 897.

Cova, A.; Velásquez, W. y Ugas, G. 1998. Variaciones iónicas en cálculos urinarios de oxalatos, ácido úrico, fosfato y mixtos. *Act. Cient. Venezol.* 48(2): 275

Daudon, M.; Bader, C. y Jungers, P. 1993. Urinary calculi: review of

- classification methods and correlation with etiology. *S. & M.*, 7: 1081.
- Desmars, J. y Tawashi R. 1973 Dissolution and growth of calcium oxalate monohydrate. I. Effect of magnesium and pH. *Biochim. Biophys. Acta*, 313: 256.
- Dosch, W. 1981. New Urates (II): Uric acid dehydrate. *Fortschritte der Urologie and Nephologie*, 17: 254.
- Fleisch, H. 1978. Inhibitors and promoters of stones formation. *Kid. Int.*, 13: 361.
- Garratt, D. 1960. Methods for destruction of organic matter. *Analyst.*, 85: 643-656.
- Giebel, W. 1987. Sport in der praventio und therapie von harns einerkrankungen. *Sportmedizin. Z. Ärtztl. Fortbild*, 81: 1261.
- Grases, F.; Conte, A.; Genestar, C. y Costa-Bauzá, A. 1992. Inhibitors of calcium oxalate crystallization and urolithiasis. *Urol. Int.*, 48: 409.
- Grases, F.; Costa-Bauzá, A. y García-Ferragut, L. 1998. Biopathological crystallization: a general view about the mechanisms of renal stones formation. *Adv. Coll. Interf. Sci.*, 74(1): 169.
- Grases, F., Gil, J. y Conte, A. 1989. Urolithiasis inhibitors and calculus nucleation. *Urol. Res.*, 17: 163.
- Grases, F.; Millan, A. y Conte, A. 1990 Production of calcium oxalate monohydrate, dehydrate or trihydrate. A comparative study. *Urol.*, 18: 17.
- Guillén, R.; Pistilli N.; Ramírez, A. y Echagüe, G. 2008. Estudio morfológico de cálculos urinarios de pacientes que concurren al Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud en el 2007. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 6(2): 12-17.
- Hallson, P.; Rose, G. y Sulaiman, S. 1982. Urate does not influence the formation of calcium oxalate crystals in whole human urine at pH 5,3. *Clin. Sci.*, 62: 421.
- Hennequin, C.; Lalanne, V.; Lacour, B. y Druke, T. 1993. A new approach to studying inhibitors of calcium oxalate crystal growth. *Urol. Res.*, 21: 101.
- Herring, L. 1962. Observations on the analysis of ten thousand urinary calculi. *J. Urol.*, 88: 545.
- Hesse, A.; Berg, W. y Bothor, C. 1979. Scanning electron microscopic

investigation on the morphology and phase conversions of uroliths. *Int. Urol. Nephro.*, 11: 11.

Hofbauer, J.; Steffan, I.; Hobarth, K.; Vujicic, G.; Schwetz, H. y Reich, G. 1991. Trace elements and urinary stone formation: new aspects of the pathological mechanism of urinary stone formation. *J. Urol.*, 145(1):93.

Ibarz, J.; Arquillue, A.; Gracia, S. y Nogueras, M. 1981. Magnesio y litiasis renal. *Reun. Reg. Asoc. Esp. Urol.*, 2: 251.

Jackson, M. 1964. *Análisis químico de los suelos*. Ediciones Omega, S.A. Barcelona España.

Kok, D.; Papapoulos, S. y Bijvoet, O. 1986. Excessive crystal agglomeration with low citrate excretion in recurrent stone-formers. *Lancet*, 1: 1056.

Lancina, M. 1999. *Evaluación metabolicomineral del paciente con litiasis urinaria*. Grupo Masson Urología, Litiasis Urinaria. Madrid: España.

Lerner, S.; Gleeson, M. y Griffith, D. 1989. Infection stones. *J. Urol.*, 141: 753.

Leusmann, D. 1991. A classification of urinary calculi with respect to their composition and micromorphology. *Scand. J. Urol.*, 25: 141.

Meyer, J. y Smith, L. 1975. Growth of calcium oxalate crystals: II. Inhibition by natural urinary crystal growth inhibitors. *Invest. Urol.*, 13: 36.

Mossry, S. y Glasscock, R. 1985. *Nefrología*. La Habana: Editorial Científico Técnica.

Muñoz, J. 2004. Litiasis renal oxalocálcica: avances en la comprensión de su etiología y mejoras en la metodología analítica para su estudio. Tesis de Postgrado, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Murphy, B. y Pyrah, L. 1962. The composition, structure and mechanisms of the formation of urinary calculi. *Brit. J. Urol.*, 34: 129.

Pieras, E. 2004. Litiasis de oxalato cálcico monohidrato papilar y de cavidad: estudio comparativo de factores etiológicos. Tesis Doctoral, Universidad de las Islas Baleares Palma de Mallorca.

Pinto, B. 1993. *Litiasis renal*. Editorial Masson-Salvat. Barcelona, España.

- Preminger, G. 1989. The metabolic evaluation of patients with renal calculi: a view of comprehensive and simplified approaches. *J. Urol.*, 141: 760.
- Prien, E. y Frondel, C. 1947. Studies in urolithiasis: I. The composition of urinary calculi. *J. Urol.*, 57: 949.
- Robertson, W.; Peacock, M. y Nordin B. 1968. Activity products in stone-forming and non-stone forming urine. *Clin. Sci.*, 34: 579.
- Schneider H. y Berg, W. 1985. *Morphology of urinary tract concretions*. En: Urolithiasis: etiology, diagnosis handbook of urology. Editorial Springer-Verlag. New York: USA.
- Silva, P. y Valverde, E. 2010. Validación de la metodología de cuantificación del magnesio por espectroscopía de absorción atómica de llama en la canasta básica de Costa Rica. *Rev. Costarric. Sal. Pub.*, 19(1):36-41.
- Skirtic, D.; Furedi-Milhofer, H. y Markovic, M. 1987. Precipitation of calcium oxalates from high ionic strength solution. V. The influence of precipitation condition and some additives on the nucleating phase. *J. Crystal Growth*, 80: 113.
- Smith, L. 1990. Idiopathic calcium oxalate urolithiasis. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 19: 937.
- Sokal, R. y Rohlf, F. 1979. *Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica*. Ed. H. Blume Ediciones.
- Tiselius, H.; Fornander, A. y Nilsson, M. 1993. The effects of citrate and urine on calcium oxalate crystal aggregation. *Urol. Res.*, 2: 363.
- Velásquez, W.; Belmar, M.; Ugas, G. y Zabala, F. 1996. Composición química de los cálculos en los pacientes urolitiásicos. *Act. Cient. Venezol.* 46(1): 161.
- Velásquez, W.; de Belmar, W. y Belmar, M. 1995. Variaciones de los iones séricos y de metabolitos intermediarios en la urolitiasis. *Acta Cient. Venezol.* 45 (1): 117.
- Velásquez, W.; Cova, A.; Vargas, A.; Betancourt, J. y Espín A. 1999. Relación tamaño – concentración iónica en cálculos urinarios de oxalato, fosfato y ácido úrico. *Act. Cient. Venezol.* 49(2): 287.
- Wallach, J. 1972. Interpretación de los diagnósticos de laboratorio. Editorial bins. Barcelona, España.

## ANEXO CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación del MSc. William Velásquez, profesor de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se realizará el proyecto de investigación intitulado: “VARIACIONES IONICAS EN CALCULOS URINARIOS DE PACIENTES UROLITIASICOS EN LA CIUDAD DE CUMANÁ.”

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

\_\_\_\_\_

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

Estado Civil: \_\_\_\_\_ Domicilio

en: \_\_\_\_\_

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

1. Haber sido informado(a) de manera clara y sencilla por parte del grupo de investigadores de este proyecto de todos los aspectos relacionados con el proyecto de investigación titulado: “VARIACIONES IONICAS EN CALCULOS URINARIOS DE PACIENTES UROLITIASICOS EN LA CIUDAD DE CUMANÁ”.
  
2. Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo son: Variaciones iónicas en cálculos urinarios de pacientes urolitiásicos provenientes de la ciudad de Cumaná, estado Sucre y un grupo de individuos controles.
  
3. 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 muestras sanguíneas, las cuales serán entregadas al investigador del proyecto.

4. Que el equipo de personas que realicen la investigación coordinada por el Licenciado William Velásquez, me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a 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.
5. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
6. Que mi participación en dicho estudio no implica riesgo e inconveniente alguno para mi salud.
7. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo antes mencionado, con quienes me puedo comunicar por el teléfono: 04248277166 José Rodríguez.
8. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir algún beneficio de tipo económico producto de hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

**ANEXO  
DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO**

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

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

Firma del Voluntario: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

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

Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del testigo: \_\_\_\_\_ Firma del testigo: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_ Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

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

Lugar: \_\_\_\_\_ Lugar: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

## DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Luego de haber explicado al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente que a mi leal saber que afirma este formulario de consentimiento comprende la naturaleza, requerimiento, riesgos y beneficios de 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:



## ANEXO

TABLA 3. Resumen estadístico del electrolito calcio medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	$3,15 \times 10^2$	$3,17 \times 10^2$	$8,78 \times 10^2$	$2,96 \times 10^1$
CAU	11	$2,16 \times 10^0$	$2,11 \times 10^0$	$3,65 \times 10^0$	$1,91 \times 10^0$
CP	9	$2,59 \times 10^2$	$2,65 \times 10^2$	$2,94 \times 10^3$	$5,42 \times 10^1$
COXAU	5	$1,69 \times 10^2$	$1,51 \times 10^2$	$3,01 \times 10^3$	$5,49 \times 10^1$
CPOX	3	$2,86 \times 10^2$	$2,73 \times 10^2$	$1,05 \times 10^3$	$3,24 \times 10^1$
Total	53	$2,25 \times 10^2$	$2,73 \times 10^2$	$1,63 \times 10^4$	$1,28 \times 10^2$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 4. Kruskal-Wallis Prueba del electrolito calcio por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	38,54
CAU	11	06,00
CP	9	26,33
COXAU	5	14,80
CPOX	3	30,16

Prueba Estadística= 37,5637 P-Value =  $1,37854 \times 10^{-7***}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 5. Resumen estadístico del electrolito cobre medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	$7,94 \times 10^{-3}$	$4,5 \times 10^{-3}$	$9,14 \times 10^{-5}$	$9,56 \times 10^{-3}$
CAU	11	$4,23 \times 10^{-3}$	$1,0 \times 10^{-3}$	$5,61 \times 10^{-5}$	$7,49 \times 10^{-3}$
CP	9	$6,78 \times 10^{-3}$	$6,0 \times 10^{-3}$	$2,29 \times 10^{-5}$	$4,79 \times 10^{-3}$
COXAU	5	$1,46 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-2}$	$2,78 \times 10^{-5}$	$5,27 \times 10^{-3}$
CPOX	3	$5,67 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3}$	$3,63 \times 10^{-5}$	$6,03 \times 10^{-3}$
Total	53	$7,47 \times 10^{-3}$	$5,0 \times 10^{-3}$	$6,75 \times 10^{-5}$	$8,21 \times 10^{-3}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 6. Kruskal-Wallis Prueba para el electrolito cobre por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	26,96
CAU	11	18,63
CP	9	29,50
COXAU	5	42,60
CPOX	3	24,50

Prueba Estadística = 8,76071 P-Value = 0,0673669 Ns

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 7. Resumen estadístico del electrolito potasio medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	0,56	0,35	0,64	0,80
CAU	11	1,20	0,45	2,04	1,43
CP	9	2,52	2,10	5,92	2,43
COXAU	5	1,75	0,55	3,67	1,92
CPOX	3	1,53	0,30	5,34	2,31
Total	53	1,19	0,45	2,62	1,62

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 8. Kruskal-Wallis Prueba para el electrolito potasio por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	20,36
CAU	11	30,27
CP	9	40,50
COXAU	5	31,20
CPOX	3	22,83

Prueba Estadística = 12,632 P-Value = 0,013221\*

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 9. Resumen estadístico del electrolito magnesio medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	03,33	03,57	4,44	2,11
CAU	11	00,08	00,06	0,01	0,05
CP	9	36,01	21,97	431,70	20,78
COXAU	5	0,19	00,17	0,02	0,12
CPOX	3	30,44	19,45	521,53	22,83
Total	53	9,44	03,17	280,84	16,76

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 10. Kruskal-Wallis prueba para el electrolito magnesio por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango	Averaje
COX	25	28,84	
CAU	11	07,00	
CP	9	48,00	
COXAU	5	12,60	
CPOX	3	46,00	

Prueba Estadística = 44,32 P-Value =  $5,46 \times 10^{-9***}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 11. Resumen estadístico del electrolito manganeso medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	$2,52 \times 10^{-3}$	$2 \times 10^{-2}$	$7,66 \times 10^{-5}$	$2,77 \times 10^{-3}$
CAU	11	$1,72 \times 10^{-3}$	0,000	$5,97 \times 10^{-5}$	$2,44 \times 10^{-3}$
CP	9	$8,89 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-2}$	$1,61 \times 10^{-5}$	$1,27 \times 10^{-3}$
COXAU	5	$3,80 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-2}$	$5,70 \times 10^{-5}$	$2,39 \times 10^{-3}$
CPOX	3	$2,33 \times 10^{-3}$	$3 \times 10^{-2}$	$1,33 \times 10^{-5}$	$1,15 \times 10^{-3}$
Total	53	$2,19 \times 10^{-3}$	$1 \times 10^{-2}$	$6,06 \times 10^{-5}$	$2,46 \times 10^{-3}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 12. Kruskal-Wallis prueba para el electrolito manganeso por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	28,38
CAU	11	23,45
CP	9	20,22
COXAU	5	37,10
CPOX	3	32,00

Prueba Estadística = 5,28468 P-Value = 0,259315 Ns

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 13. Resumen estadístico del electrolito sodio medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	2,95	2,4	02,92	1,71
CAU	11	1,73	0,75	11,09	3,31
CP	9	7,89	8,40	05,09	2,26
COXAU	5	6,20	1,30	57,46	7,58
CPOX	3	4,22	2,86	17,79	4,22
Total	53	3,91	2,40	14,07	3,75

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 14. Kruskal-Wallis Prueba estadística para el electrolito sodio por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	27,44
CAU	11	11,54
CP	9	44,28
COXAU	5	26,40
CPOX	3	29,17

Prueba Estadística = 22,3731 P-Value =  $1,69 \times 10^{-4}$ \*\*\*

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 15. Resumen estadístico del electrolito fosforo medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	$3,56 \times 10^1$	$3,47 \times 10^1$	$4,36 \times 10^2$	$2,09 \times 10^1$
CAU	11	$1,36 \times 10^0$	$0,94 \times 10^0$	$1,45 \times 10^0$	$1,20 \times 10^0$
CP	9	$2,47 \times 10^2$	$2,51 \times 10^2$	$6,21 \times 10^2$	$2,49 \times 10^1$
COXAU	5	$2,99 \times 10^0$	$3,52 \times 10^0$	$2,31 \times 10^0$	$1,52 \times 10^0$
CPOX	3	$1,52 \times 10^2$	$1,18 \times 10^2$	$5,58 \times 10^3$	$7,47 \times 10^1$
Total	53	$6,79 \times 10^1$	$3,32 \times 10^1$	$8,32 \times 10^3$	$9,12 \times 10^1$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 16. Kruskal-Wallis Prueba para el electrolito fósforo por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	28,80
CAU	11	07,22
CP	9	48,67
COXAU	5	12,30
CPOX	3	44,00

Prueba Estadística = 44,2606 P-Value =  $5,66 \times 10^{-9***}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

## ANEXO

TABLA 17. Resumen estadístico del electrolito Zinc medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Conteo	Promedio	Mediana	Varianza	DS
COX	25	$3,52 \times 10^{-1}$	$3,20 \times 10^{-1}$	$8,30 \times 10^{-2}$	$2,88 \times 10^{-1}$
CAU	11	$6,64 \times 10^{-3}$	$0,00 \times 10^0$	$2,98 \times 10^{-4}$	$1,73 \times 10^{-2}$
CP	9	$4,08 \times 10^{-1}$	$3,7 \times 10^{-1}$	$1,65 \times 10^{-2}$	$1,28 \times 10^{-1}$
COXAU	5	$1,84 \times 10^{-1}$	$2,00 \times 10^{-2}$	$6,78 \times 10^{-2}$	$2,60 \times 10^{-1}$
CPOX	3	$3,42 \times 10^{-1}$	$1,7 \times 10^{-1}$	$1,76 \times 10^{-1}$	$4,19 \times 10^{-1}$
Total	53	$2,74 \times 10^{-1}$	$2,52 \times 10^{-1}$	$7,51 \times 10^{-2}$	$2,74 \times 10^{-1}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.

TABLA 18. Kruskal-Wallis Prueba para el electrolito Zinc por tipos medido en muestras de cálculos urinarios provenientes de pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tipos	Tamaño de la Muestra	Rango de Average
COX	25	32,26
CAU	11	07,59
CP	9	36,78
COXAU	5	23,20
CPOX	3	31,33

Prueba Estadística = 24,5064 P-Value =  $6,32 \times 10^{-5***}$

COX: cálculos de oxalato de calcio; CAU: cálculos de ácido úrico; CP: cálculos de fosfato; COXAU: cálculos de oxalato + ácido úrico; CPOX: cálculos de fosfato + oxalato.



## HOJA DE METADATOS

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

<b>Título</b>	VARIACIONES DE LOS PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS EN INDIVIDUOS DE SAN ANTONIO DEL GOLFO Y SANTA MARÍA DE CARIACO. ESTADO SUCRE
<b>Subtítulo</b>	

## Autor(es)

<b>Apellidos y Nombres</b>	<b>Código CVLAC / e-mail</b>	
Rodríguez Dicurú José Manuel	<b>CVLAC</b>	15.903.603
	<b>e-mail</b>	dicu_09@hotmail.com
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	

## Palabras o frases claves:

lones
Cálculos Renales
lones en Cálculos Renales
Concreciones urinarias

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

## Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
CIENCIAS	Bioanálisis

## Resumen (abstract):

Con el propósito de evaluar las diferencias en las concentraciones iónicas en concreciones urinarias provenientes de pacientes urolitiásicos, masculinos y femeninos, de la consulta de Urología del Hospital universitario Antonio Patricio de Alcalá de la ciudad de Cumaná, se analizaron 53 cálculos urinarios expulsados espontáneamente o extraídos quirúrgicamente. Para lograr este objetivo a cada uno de los cálculos se le realizó una digestión con ácido nítrico más ácido perclórico (5:1 v/v) y se colocaron a digerir a 150°C. Luego se midieron las concentraciones de los iones magnesio, calcio, zinc, manganeso y cobre, por absorción atómica, sodio y potasio por fotometría de llama y fosfato según el método de Murphy y Riley. La identificación de los cristales presentes en los cálculos urinarios se realizó por la técnica de difracción de rayos x, y se clasificaron los cálculos como ácido úrico, oxalato de calcio, fosfato y mixtos (oxalato mas fosfato y oxalato más ácido úrico). Se aplicó la prueba estadística Kruskal Wallis con el propósito de establecer las diferencias significativas en las concentraciones iónicas de los diferentes tipos de cálculos urinarios y se obtuvieron diferencias altamente significativas en las concentraciones de los iones calcio, magnesio, sodio, fosforo y zinc, mientras que las concentraciones del ión potasio arrojó diferencias significativas. Los iones cobre y manganeso no mostraron diferencias significativas. Estos resultados permiten señalar que los iones calcio, magnesio, sodio, fósforo, zinc y potasio participan significativamente en los procesos de sobresaturación, precipitación, agregación y formación de los cálculos en el tracto urinario.

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

## Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
William J. Velásquez S.	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input checked="" type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	9278206
	e-mail	wjvelasquezs@hotmail.com
	e-mail	
Gilda C. Millán G.	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	46922369
	e-mail	gildamg@gmail.com
	e-mail	
Henry De Freitas	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	3660003
	e-mail	hendef@hotmail.com
	e-mail	

## Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2012	03	29

Lenguaje: Español

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

## Archivo(s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis_MCBC.doc	Aplication/word

## Alcance:

**Espacial:**                      Universal                      (Opcional)

**Temporal:**                      Intemporal                      (Opcional)

**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, Núcleo de Sucre.

---

---

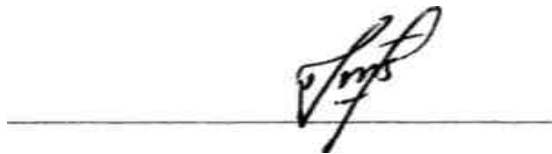
## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso - 5/5

**Derechos:**

Los autores garantizamos en forma permanente a la Universidad de Oriente el derecho de difundir por cualquier medio el resumen de este trabajo de investigación. Los autores nos reservamos los derechos de propiedad intelectual así como todos los derechos que pudieran derivarse de patentes industriales y comerciales.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J. Rodríguez', written over a horizontal line.

**José Rodríguez**

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'W. Velásquez', written over a horizontal line.

**Prof. William Velásquez**