



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

ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y LA
ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA
UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
“ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”; CUMANÁ,
ESTADO SUCRE
(Modalidad: Tesis de Grado)

Andreina Coromoto Cedeño García y Marjennie Milagros López Mendoza

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

ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y LA
ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA
UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
"ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ"; CUMANÁ,
ESTADO SUCRE

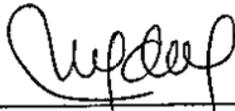
APROBADO POR:



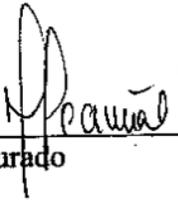
Prof. William Velásquez
Asesor académico



Profa. América Vargas
Coasesora



Jurado



Jurado

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	vi
LISTA DE TABLAS	viii
RESUMEN	ix
INTRODUCCIÓN	1
METODOLOGÍA	8
Muestra poblacional	8
Normas de bioética	8
Obtención de las muestras sanguíneas.....	8
Obtención de las muestras urinarias	8
Técnicas empleadas	9
Determinación de la concentración sérica de creatinina	9
Determinación de la concentración urinaria de creatinina	9
Determinación del volumen minuto urinario	9
Determinación de la depuración de creatinina (DC).....	9
Determinación de la actividad sérica de la enzima fosfatasa alcalina (FA)	10
Determinación de la actividad sérica de la enzima creatina fosfoquinasa (CFQ)	10
Determinación de la actividad sérica de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)	10
Determinación de la actividad sérica de la enzima alanina aminotransferasa (AIAT)	11
Determinación de la actividad sérica de la enzima aspartato aminotransferasa (AsAT)	11
Análisis estadístico	11
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17
ANEXOS	24
HOJAS DE METADATOS	27

DEDICATORIA

A

Mi Dios por regalarme la vida, ayudarme y permitir que siguiera adelante a pesar de los tropiezos y difícil pero bonito camino que tuve que recorrer para llegar hasta aquí.

Mi padre, esposo y hermanos por brindarme su apoyo en todo lo necesario para cumplir este logro.

Mi familia en especial a mi tía Florvidia García y a sus hijas quienes me ayudaron en el cuidado de mi hija mientras realizaba mis pasantías y este trabajo de grado.

Mi comadre y amiga incondicional, mis caballitos de batallas y compañera de tesis Marjennie López por su apoyo, por ayudarme a seguir adelante y no decaer a pesar de los momentos difíciles.

Mi madre quien desde donde quiera que este fue mi guía, cuidó mis pasos y fue mi mejor motivo para concluir mi carrera.

Mi padre quien con su apoyo y sacrificio me ayudó a seguir adelante a pesar de las adversidades.

Mis hijas por ser mi fuente de motivación e inspiración para superarme cada día más y así poder seguir adelante.

Mi esposo por estar siempre a mi lado, brindarme su apoyo y ayudarme a terminar mi carrera.

Toda mi familia quienes gracias a su apoyo pude obtener este logro.

Todas y cada una de las personas que de alguna u otra forma me brindaron su apoyo y pusieron su granito de arena para que este sueño se haya hecho realidad.

Andreina Coromoto Cedeño García.

DEDICATORIA

A

Dios Todopoderoso y mis ángeles en el cielo, que siempre escuchan mis incansables súplicas, por guiarme y cuidarme durante este recorrido.

Mis padres por darme la dicha de nacer, brindarme su apoyo incondicional, por sus valores impartidos durante este recorrido de vida y creer en mí, a Dios gracias por mantenerlos con vida y que hoy sean testigos de verme realizar esta meta.

Mis hermanas, por ser una mano amiga, por estar siempre en las buenas y malas, a pesar de nuestras diferencias y discusiones a veces, nunca las dejaré de amar, ni dejarán de ser importantes para mí.

Mis sobrinos que los amo desde el día que me enteré que vendrían a este mundo y serán mi fuente de alegría siempre.

Mi esposo Carlos Eduardo gracias por brindarme tu apoyo incondicional, y por cada día motivarme a culminar este trabajo y así hacer cumplir esta meta.

Demás familiares que han sido la base de mi formación, cada uno de ustedes han aportado grandes cosas a mi vida, les agradezco de todo corazón.

Mi comadre, amiga y compañera de tesis Andreina Cedeño por la paciencia, por no decaer y seguir adelante conmigo para culminar y hacer realidad nuestra meta más anhelada.

Mi socia querida Jeandys Flores, por siempre estar para mí, gracias por cada apoyo que me has brindado a lo largo de este camino en mi carrera.

Cada una de las personas que me brindaron su apoyo para que hoy en día este sueño se haya hecho realidad.

Marjennie Milagros López Mendoza

AGRADECIMIENTOS

A

Mis asesores Dr. William Velásquez y MSc. América Vargas por brindarme la oportunidad de acudir a su capacidad y conocimientos para la realización de esta tesis.

La universidad de Oriente por abrirme sus puertas y permitirme ser parte de ella para estudiar, así como también a todos y cada uno de los profesores quienes con sus conocimientos me ayudaran en este logro.

¡Gracias, mil Gracias!!

Andreina Coromoto Cedeño García.

AGRADECIMIENTOS

A

La Universidad de Oriente por haberme aceptado ser parte de ella y abierto las puertas de su seno científico para poder estudiar esta carrera, así como también a los diferentes profesores que brindaron sus conocimientos y su apoyo para seguir adelante día a día.

Mis asesores de tesis Dr. William Velásquez y a la MSc. América Vargas, por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como también haberme tenido toda la paciencia para guiarme durante todo el desarrollo de la tesis.

¡Gracias totales!

Marjennie Milagros López Mendoza

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de la prueba estadística correlación lineal de Pearson aplicada al índice de filtración glomerular ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) y los parámetros creatinina sérica (mg/dL), creatinina urinaria (mg/dL) y las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina (U/L), creatina fosfoquinasa (U/L), lactato deshidrogenasa(U/L), alanina aminotransferasa (U/L) y aspartato aminotransferasa (U/L),, medidos en pacientes urolitiásicos, provenientes de la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.	13
--	----

RESUMEN

El propósito de la presente investigación fue evaluar la asociación entre el índice de filtración glomerular (IFG) y la actividad enzimática en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio de Alcalá”; Cumaná, estado Sucre. Para lograr este fin, se estudiaron 50 individuos con urolitiasis con edades comprendidas entre 14 a 69 años de edad, de ambos sexos (29 masculinos y 21 femeninos) que acudieron a la consulta de Nefrología del hospital universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Se analizaron 50 muestras sanguíneas provenientes de los grupos antes mencionados para determinar la concentración del parámetro creatinina y las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina (FA), creatina fosfoquinasa (CFQ), lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa (AlAT) y aspartato aminotransferasa (AsAT). También se analizaron 50 muestras de orina de 24 horas para cuantificar el parámetro urinario creatinina. Además, se realizó el cálculo del IFG. La aplicación de la prueba estadística correlación lineal de Pearson arrojó asociación lineal significativa positiva entre el IFG y los parámetros creatinina urinaria y LDH. Estos resultados permiten señalar que los pacientes urolitiásicos analizados en esta investigación cursan con alteraciones significativas en la concentración urinaria de creatinina y la actividad de la enzima LDH asociadas ambas a posibles alteraciones en el IFG.

INTRODUCCIÓN

La urolitiasis es una enfermedad producida por la precipitación y aglomeración de cristales en las vías urinarias, debido a procesos de saturación de los componentes del filtrado glomerular que se van acumulando a lo largo de este sistema de excreción renal. El síntoma característico de esta enfermedad es el cólico nefrítico, que de acuerdo a la intensidad y duración del dolor suele complicarse. Las infecciones pueden dar lugar a situaciones muy graves como la sepsis de origen urinario (Castrillo, 1988; Prywer y Olszynski, 2017)

La formación de concreciones renales es un proceso que depende de la saturación urinaria y los consecuentes eventos de precipitación y agregación de cristales en el tracto urinario. No obstante, el proceso litogénico no cursa con alteraciones significativas de la función renal a excepción de los casos en los cuales las movilizaciones de las concreciones pueden obstruir las vías urinarias y ocasionar retención de compuestos a nivel sanguíneo como la creatinina que puede conducir a disminuciones significativas del índice de filtración glomerular (IFG) (Gómez Dos Santos y Burgos, 2005; Ailing *et al.*, 2019).

La nefrolitiasis se puede explicar por dos teorías; la fundamentada en anomalías anatómicas y la sustentada en un desequilibrio de carácter fisicoquímico, que, con frecuencia, actúan de manera simultánea y coordinada. En ambas teorías, la concreción urinaria se estaría estructurando en una serie de etapas consecutivas, comenzando con la formación de un núcleo originado por la precipitación de cristales en la orina y la posterior agregación de compuestos más grande en relación al núcleo. En este proceso, se forman cristales relacionados de forma simétrica que, por su tamaño, podrían quedar atrapados en algún lugar de la vía excretora y, a partir de este momento, aumentarán de tamaño continuamente y alcanzarán el tamaño definitivo del cálculo (Coe *et al.*, 1992; Rimer *et al.*, 2019).

La calculosis urinaria se ve influenciada por factores como la raza caucásica, las

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

El proceso urolítico se inicia con la formación de microcristales en la orina y termina con la formación posterior del cálculo renal. El extremo de la papila es el sitio primario de la adhesión de cristales y la formación futura de la concreción. La adhesión es un proceso que parece ser mediado por la interacción específica entre la estructura molecular de los cristales de la superficie del cálculo y la estructura de la superficie de la membrana celular. La adhesión de cristales de oxalato de calcio a las células epiteliales de los túbulos renales es uno de los pasos críticos en la formación de cálculos renales (Mandel, 1994; Peerapen y Thongboonkerd, 2020).

La litogénesis depende del predominio de sustancias favorecedoras de la precipitación de cristales en la orina como el ácido úrico, un producto final del metabolismo de la degradación de las purinas, presente en las concreciones urinarias debido a defectos anatómicos y/o casos de deshidratación que ayudan a la precipitación de este compuesto cristalino en orinas ácidas (Robles, 2001; Figueiras Pinto *et al.*, 2013). Otro compuesto que, frecuentemente, se observa en los cálculos urinarios es el oxalato de calcio, producto final de los ácidos glioxílico y ascórbico, el cual se constituye como una sal insoluble en orinas ácidas, precipitando en el tracto urinario y favoreciendo la formación de concreciones oxálicas (Smith y Thier, 1992; Cao *et al.*, 2016). Las sales fosfáticas también forman parte de los compuestos que, frecuentemente, se observan en los cálculos urinarios, constituyendo el 10,00% de los mismos (Gault *et al.*, 1991; Chandrajith *et al.*, 2019).

La patología urolítica puede tratarse con fármacos, productos naturales y tratamientos quirúrgicos. Generalmente, los fármacos son antiinflamatorios, diuréticos y analgésicos,

en su mayoría los productos naturales tienen acción diurética y los tratamientos quirúrgicos pueden ser invasivos y no invasivos. Los tratamientos invasivos como la cirugía abierta son actualmente muy limitados, mientras que las cirugías muy poco invasivas como la litotripsia extracorpórea por ondas de choque ocupan el primer lugar en los tratamientos de la urolitiasis, sin embargo, estas pueden acarrear ruptura de la pelvis renal y del bazo, aneurisma de la arteria aorta abdominal, hematuria, hematomas renales, infecciones urinarias y lesiones en órganos adyacentes al aparato urinario como intestino delgado y grueso (colon), páncreas e hígado (Gallardo *et al.*, 2010; Bakoyiannis *et al.*, 2012) y alteraciones metabólicas como incrementos significativos en la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) y disminuciones de los parámetros glucosa, potasio, calcio, fósforo y magnesio (Velásquez *et al.*, 2017).

La calculosis urinaria puede establecerse con incrementos ligeros en los niveles séricos de creatinina y disminución del IFG, ocasionando la disminución en la eliminación de compuestos cristalinos por la orina y favoreciendo la instalación del proceso urolítico (Rule *et al.*, 2009; Pérez Suárez *et al.*, 2020).

En individuos con calculosis urinaria se ha encontrado disminución del IFG asociado con reducciones significativas en el calcio urinario, citrato, sobresaturación de oxalato de calcio y sobresaturación de fosfato de calcio. Estos hallazgos tienen implicaciones para el tratamiento de pacientes con litiasis y deterioro de la función renal (Gershman, *et al.*, 2012; Ramya *et al.*, 2020).

Entre los desequilibrios bioquímicos observados en los individuos urolitiásicos se encuentran las alteraciones de la actividad enzimática. En ese sentido, debe destacarse que, las alteraciones observadas en las actividades de las enzimas convertidora de angiotensina, leucina aminopeptidasa, LDH, fosfatasa alcalina (FA), aspartato aminotransferasa (AsAT), alanina aminotransferasa (AlAT), gamma glutamil transpeptidasa y en las concentraciones de las hormonas tiroxina, triyodotironina y cortisol permiten deducir que los desequilibrios enzimáticos y hormonales pueden estar relacionadas con el proceso de deposición de cristales litogénicos en el tracto urinario

(Baggio *et al.*, 1983; Khan *et al.*, 1989; Gómez *et al.*, 2006; Ailing *et al.*, 2019).

En los individuos nefrolitiásicos la condición de hiperoxalemia, por lo general, se acompaña con una excreción incrementada del oxalato urinario, que hace al epitelio del túbulo proximal más susceptible al daño causado por el oxalato, que se refleja en un incremento en la liberación de enzimas como la β -glucuronidasa. Esto permite concluir que la precipitación constante de cristales de oxalato en las vías urinarias que causan daños tubulares renales, se asocia con un aumento en la liberación de enzimas como la β -glucuronidasa (Tovar *et al.*, 2000; Vidya *et al.*, 2002; Burns *et al.*, 2020).

Los incrementos en los niveles de peroxidación lipídica, en la actividad de las enzimas catalasa y acetil colinesterasa y en la concentración de fosfolípidos en los eritrocitos de pacientes con urolitiasis, demuestran que los cambios en la peroxidación lipídica y en las enzimas antioxidantes, pueden ocasionar alteraciones químicas en la membrana del eritrocito durante el proceso urolítico. Además, la ferroptosis (proceso de peroxidación lipídica dependiente del hierro) es esencial para la lesión de las células epiteliales tubulares renales inducida por cristales de Oxalato de Calcio (CaOx). Este hallazgo es muy significativo y promueve una mayor investigación de la asociación entre ferroptosis y urolitiasis (Anuradha y Selvam, 1989; Srouf *et al.*, 2000; He *et al.*, 2021).

Estudios realizados en pacientes urolitiásicos, ponen de manifiesto alteraciones en las concentraciones séricas de glucosa, colesterol, triglicéridos y en la actividad de la enzima lipasa y la inexistencia de desequilibrios en la actividad de catalizadores como glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y aldolasa. Estos resultados permitieron concluir que las alteraciones glucosídicas presentes en estos pacientes están relacionadas con trastornos en la translocación de la glucosa a través de las membranas celulares y que las anomalías lipídicas constituyen un factor de riesgo adicional para la génesis de enfermedades cardíacas en los pacientes urolitiásicos (Acuña *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2020).

La isocitrato deshidrogenasa es una enzima mitocondrial, dependiente del compuesto dinucleótido de nicotinamida, presente en el citoplasma celular, que se distribuye en

forma homogénea a lo largo de la nefrona, y que, en situaciones de ruptura del tejido renal, como puede suceder en la movilización de un cálculo por las vías urinarias, se puede liberar incrementando sus niveles en la orina de pacientes urolitiásicos (Tovar *et al.*, 2000; Kong *et al.*, 2018).

La enzima LDH pertenece al grupo de las deshidrogenasas anaeróbicas, ya que puede funcionar en ausencia de oxígeno siempre que exista suficiente cantidad de coenzima. La función de esta enzima consiste en reducir el piruvato a lactato, proporcionando así, el dinucleótido de nicotinamida-adenina oxidado (NAD⁺) requerido para que la glicólisis ocurra en forma continua. La LDH se encuentra aumentada en situaciones de ruptura de la musculatura, actividad osteoblástica, proliferación neoplásica, hemólisis, casos de necrosis tisular y en lesiones agudas del riñón. Este último caso, se presenta en la urolitiasis cuando se moviliza un cálculo por las vías urinarias, ocasionando la ruptura del tejido renal, uréteres, vejiga o uretra (Harrow y Mazur, 1967; Lozano *et al.*, 1996; Aranda, 2010; Liu *et al.*, 2019).

Los pacientes nefrolitiásicos presentan alteraciones metabólicas entre las que se encuentran los incrementos de la actividad de enzimas como creatina fosfoquinasa (CFQ) debido a procesos de contractibilidad de los uréteres y la vejiga en un intento de movilizar cálculos de pequeño tamaño hasta la uretra y otras como amilasa, isoamilasa pancreática, lipasa, tripsina y fosfolipasa A2 debido a la disfunción del sistema tubular y la hipoxantina guanina fosforribosil transferasa que participa en la síntesis de ácido úrico y, por ende, en la formación de concreciones urinarias (Redgrave, 1988; Seno *et al.*, 1995; Velásquez y Belmar, 2002; Riedi *et al.*, 2018).

La inducción experimental de urolitiasis produce incrementos de oxalato de calcio, sodio, potasio, fósforo, LDH, ATPasa de calcio, pirofosfatasa inorgánica y leucina aminopeptidasa. No obstante, el compuesto pentotán sódico polisulfato produce decrementos de la actividad de la ATPasa, pirofosfatasa inorgánica, incremento en la actividad de la enzima leucina aminopeptidasa, ejerce ligero efecto en la actividad de la

enzima LDH y reduce el oxalato renal, con lo que se constituye en un medicamento útil contra la urolitiasis (Subha *et al.*, 1992; Jyothilakshmi *et al.*, 2013).

Con respecto a otro aspecto relacionado con el desarrollo de la enfermedad renal litiásica, algunos autores han informado de la existencia de un ciclo vicioso entre el deterioro de la función renal y la urolitiasis, de manera que la presencia de una afección predispone al paciente a la otra. Esto implica que, puede ocurrir que la enfermedad renal litiásica surja como consecuencias de desórdenes metabólicos, no obstante, también puede presentarse lo contrario, donde la calculosis ocasiona alteraciones metabólicas que surgen por la afectación del riñón al producirse obstrucciones urinarias que pueden provocar insuficiencia renal o daños a tejidos, lo que conlleva a la retención de varios productos químicos en el organismo, que podrían nuevamente producir litiasis; e incrementos en la actividad de algunas enzimas, entre las que se pueden mencionar las transaminasas (AlAT y AsAT), LDH y CFQ (Hasegawa *et al.*, 1992; Arai *et al.*, 1995; Lozano *et al.*, 1996; Velásquez *et al.*, 2000; Vakalopoulos *et al.*, 2010; Kang *et al.*, 2014; Qin *et al.*, 2019).

Las transaminasas AsAT y AlAT catalizan la conversión de aspartato y alanina a oxaloacetato y piruvato, respectivamente. Son enzimas cuya elevación en sangre indican destrucción de las células que las contienen. Un aumento marcado de estas enzimas suele indicar una importante destrucción de células hepáticas. Estas enzimas están presentes en otros tejidos además del hígado, y su actividad sérica puede reflejar una enfermedad orgánica en tejidos distintos al hígado. Las actividades séricas de la AlAT y la AsAT se elevan en el infarto del miocardio, infarto renal, distrofia muscular progresiva y otro gran número de enfermedades (Busto y Herrera, 2015; Lubinus Badillo *et al.*, 2020).

El papel que juega la CFQ en las enfermedades renales está relacionado con las contracciones que sufren tanto el riñón como los uréteres y la vejiga en situación de disminución de la función renal, ya que este catalizador se activa a nivel renal cuando se

produce obstrucción o daño en la estructura de este órgano (Chan *et al.*, 1979; Bais y Edwards, 1982; Yeniocak *et al.*, 2018).

Las investigaciones sobre la urolitiasis tienen como principal propósito aportar datos sobre los factores de riesgo, de modo que permitan tomar medidas de intervención en la profilaxis de la patología en cuestión. La progresión de la urolitiasis puede ocasionar deterioro de la filtración glomerular y alteraciones en la actividad de ciertas enzimas que pueden comprometer, significativamente, la homeostasis en los pacientes con calculosis. La determinación del riesgo permitiría controlar y monitorear la enfermedad para un mejor manejo de la misma; por lo tanto, con base en esa premisa surge la inquietud de llevar a cabo esta investigación que pretende asociar el IFG y la actividad enzimática en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio de Alcalá”; Cumaná, estado Sucre.

METODOLOGÍA

Muestra poblacional

La realización de la presente investigación se llevó a cabo en un grupo de 50 individuos (masculinos y femeninos) con edades comprendidas entre 14 y 69 años, con diagnóstico de urolitiasis, que acudieron a la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Normas de bioética

El presente estudio se llevó a cabo tomando en consideración las normas de ética establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para trabajos de investigación en seres humanos y la declaración de Helsinki; documentos que han ayudado a delinear los principios más pertinentes a la investigación biomédica en seres humanos. Por otra parte, se respetó el derecho de cada individuo que participó en la investigación a salvaguardar su integridad personal y se tomaron las precauciones para respetar la intimidad e integridad física y mental de cada persona, obteniendo de esta manera su consentimiento por escrito (anexo 1) (Oficina Panamericana de la Salud, 1990).

Obtención de las muestras sanguíneas

A cada individuo que participó en esta investigación se le extrajeron 5,00 ml de sangre completa por punción venosa, los cuales se colocaron en tubos de ensayo sin anticoagulante, se esperó un tiempo aproximado de 10 minutos para la retracción del coágulo sanguíneo, posteriormente, se centrifugaron a 3500 rpm y se obtuvieron los respectivos sueros, donde se realizaron las determinaciones de los parámetros creatinina y las actividades de las enzimas FA, LDH, AlAT, AsAT y CFQ (Bauer, 1986).

Obtención de las muestras urinarias

Las muestras de orina de 24 horas de cada paciente, fueron recolectadas tomando en cuenta las normas pertinentes para garantizar una recolección de las muestras adecuadas

y en ellas se cuantificaron las concentraciones del compuesto creatinina. En ese sentido a cada individuo se le indicó que descartara la primera orina de la mañana el día de la recolección. Seguidamente debió recolectar todas las micciones del resto de la mañana, la tarde, la noche hasta la primera orina de la mañana del día siguiente (Salve *et al.*, 2000; Henry, 2007).

Técnicas empleadas

Determinación de la concentración sérica de creatinina

La valoración de la concentración de creatinina se realizó por la metodología de Jaffé, la cual se fundamenta en la reacción de este compuesto con la solución de picrato, en medio alcalino, obteniéndose picrato de creatinina, complejo coloreado que puede ser medido espectrofotométricamente a 510 nm (Henry *et al.*, 1974; Jaffé, 1986). Valores de referencia: Suero y plasma: Hombres: (0,90 – 1,30) mg/dL; Mujeres: (0,60 – 1,10) mg/dL (Fabiny y Ertingshausen, 1971; Bernard, 1985).

Determinación de la concentración urinaria de creatinina

Para la cuantificación de la concentración urinaria de creatinina se procedió a realizar una dilución 1:50 de la muestra de orina con agua destilada y luego se procesó de igual forma que la metodología empleada para las muestras de suero (Henry *et al.*, 1974; Jaffé, 1986). Valores de referencia: (0,60 – 1,60) mg/dL (Henry, 2007).

Determinación del volumen minuto urinario

La valoración del volumen minuto urinario (VMU) se obtuvo al dividir el volumen de orina obtenido en cada paciente entre los minutos en 24 horas (1440 minutos). $VMU = VU/1440 \text{ min}$. Valores de referencia: (700,00 – 1500,00) ml/min (Henry, 2007).

Determinación de la depuración de creatinina (DC)

La determinación de la depuración de creatinina se realizó por el procedimiento tradicional empleando los valores séricos y urinarios de la concentración de creatinina y el VMU, de acuerdo a la siguiente relación:

$$\frac{CU \times VMU}{CS}$$

$$CS$$

DC (mL/min)=

Dónde:

CU: concentración de creatinina en orina (mg/dL)

VMU: volumen de orina por minuto (ml/min)

CS: concentración de creatinina en suero (mg/dL)

Valores de referencia: (70,00 a 140,00) ml/min (Bernard, 1985; Mejía y Ramelli, 2000).

Determinación de la actividad sérica de la enzima fosfatasa alcalina (FA)

La actividad de esta enzima se determinó por metodología cinético-colorimétrica, en la cual el compuesto p-nitrofenil-fosfato reacciona con el agua en presencia de la enzima FA, para formar p-nitrofenil y fosfato inorgánico. La intensidad de la coloración amarilla producida por el p-nitrofenil es directamente proporcional a la actividad de la enzima FA en la muestra analizada (German Society for Clinical Chemistry, 1972).

Valores de referencia: Adultos: Hasta 270,00 U/L (Tietz, 1995).

Determinación de la actividad sérica de la enzima creatina fosfoquinasa (CFQ)

La cuantificación de la actividad de este catalizador se realizó por metodología colorimétrica basada en la producción de difosfato de adenosina para, posteriormente, reaccionar con el fosfoenolpiruvato, en presencia de la enzima piruvato quinasa y formar piruvato y ATP. El primero reacciona con el dinucleótido de nicotinamida y adenosina y los iones hidrógeno, en presencia de la enzima LDH para producir lactato, dinucleótido de nicotinamida y adenosina reducido. La reducción de la absorbancia, medida a 340 nm, es directamente proporcional a la actividad de la enzima CFQ presente en la muestra (Tietz, 1999). Valores de referencia: Hombres: (38,00 – 174,00) U/L; Mujeres: (26,00 – 140,00) U/L (Henry, 2007).

Determinación de la actividad sérica de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)

El fundamento de esta prueba se basó en que el L-lactato es convertido a piruvato por la acción de la enzima LDH, en presencia de dinucleótido de nicotinamida, el cual es reducido a dinucleótido de nicotinamida reducido. El aumento en la concentración de dinucleótido de nicotinamida reducido es proporcional a la actividad de la enzima LDH,

presente en la muestra (Young, 2001). Valores de referencia: Adultos (135,00 – 240,00) U/L (Henry, 2007).

Determinación de la actividad sérica de la enzima alanina aminotransferasa (AlAT)

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

Determinación de la actividad sérica de la enzima aspartato aminotransferasa (AsAT)

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

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en esta investigación cumplieron con los criterios de homogeneidad, (prueba de Levene) y normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov Lilliefors) lo que permitió aplicarles la prueba estadística análisis de correlación lineal de Pearson, con el propósito de establecer las posibles asociaciones entre el IFG y la actividad de las enzimas antes citadas en los pacientes con urolitiasis que participaron en esta investigación. La toma de decisiones se realizó a un nivel de confiabilidad del 95,00% (Sokal y Rohlf, 1979). Todas estas pruebas estadísticas fueron realizadas empleando el programa

estadístico IBM SPSS statistics 20.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La tabla 1 muestra el resumen estadístico del análisis de correlación lineal en la que se presenta el grado de asociación entre el IFG y las actividades de las enzimas FA, CFQ, LDH, AlAT y AsAT, medidas en pacientes urolitiásicos, que acudieron a la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

Tabla 1. Resumen de la prueba estadística correlación lineal de Pearson aplicada al índice de filtración glomerular ($\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) y los parámetros creatinina sérica (mg/dL), creatinina urinaria (mg/dL) y las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina (U/L), creatina fosfoquinasa (U/L), lactato deshidrogenasa (U/L), alanina aminotransferasa (U/L) y aspartato aminotransferasa (U/L), medidos en pacientes urolitiásicos, provenientes de la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio Alcalá” de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

IFG Vs parámetros bioquímicos en pacientes con urolitiásicos								
PB		CRS	CRU	FA	CFQ	LDH	AsAT	AlAT
	r	-0,27	0,56	0,11	0,08	0,35	-0,14	-0,18
IFG	n	50	50	50	50	50	50	50
	p	0,06ns	0,00*	0,47ns	0,57ns	0,01*	0,34ns	0,21ns

IFG: Índice de filtración glomerular; PB.: parámetros bioquímicos; CRS: creatinina sérica; CRU: creatinina urinaria; FA: fosfatasa alcalina; CFQ: creatinina fosfoquinasa; LDH: lactato deshidrogenasa; AsAT: enzima aspartato aminotransferasa; AlAT: alanina aminotransferasa; r: coeficiente de correlación; n: número de pacientes con urolitiasis; p: nivel de confiabilidad de la prueba de correlación lineal de Pearson; ns: diferencias no significativas ($p > 0,05$); *: diferencias significativas ($p < 0,05$).

La ausencia de asociación significativa al evaluar el IFG y la concentración de creatinina sérica en los individuos urolitiásicos, que participaron en este estudio, puede explicarse argumentando que, probablemente, la cantidad de creatinina formada a partir de la hidrólisis de la creatina en estos pacientes es normal y eso justifique la ausencia de asociación significativa entre estos dos parámetros en estos individuos. No obstante, debe señalarse que el cálculo de la depuración de creatinina, como medida del grado de filtración glomerular, depende también de la creatinina urinaria, por lo que se hace necesario también la evaluación de la posible asociación que guarden estos dos últimos parámetros antes señalados para poder tener un análisis más amplio del grado de asociación que puedan guardar el IFG con el parámetro creatinina (Baum *et al.*, 1975; Pasala y Carmody, 2017; Delanaye *et al.*, 2017).

Contrario a lo sucedido entre los niveles séricos de creatinina y el IFG, medidos en los pacientes antes señalados, el caso de la evaluación del IFG y la creatinina urinaria si muestran una asociación lineal positiva significativa entre estas dos variables, lo que pone en evidencia que los niveles de creatinina urinaria disminuidos, observados en los pacientes con calculosis urinaria analizados, son, probablemente, los responsables directos de esta asociación significativa y esto pueda tener su origen en incipientes daños en la membrana de filtración glomerular que impiden la filtración de creatinina hacia el sistema tubular de las nefronas de estos individuos y en consecuencia sus niveles urinarios disminuyan y eso constituya el hecho fisiológico más lógico para explicar la asociación positiva significativa arrojada por el análisis de correlación lineal al evaluar el IFG y la concentración urinaria de creatinina en estos pacientes (Vidal-Petiot y Flamant., 2017; Levey *et al.*, 2021).

El IFG y la actividad de la enzima FA muestran ausencia de asociación lineal significativa, al ser valorados en los individuos urolitiásicos anteriormente señalados. Estos resultados pueden tener su explicación en la no activación de la enzima FA, en los procesos obstructivos en los tractos urinarios de los pacientes urolitiásicos analizados, aun con la transitoria obstrucción de las vías urinarias que experimentan estos pacientes al momento de producirse la movilización de las concreciones por sus vías urinarias (Trinchieri *et al.*, 1999; Velásquez *et al.*, 2002; Alsina, 2012; Çalışkan *et al.*, 2019).

El análisis de correlación lineal aplicado al IFG y la actividad de la enzima CFQ en los pacientes con calculosis urinaria que participaron en este estudio no muestra asociación lineal significativa debido, probablemente, a la misma situación planteada en el caso de la enzima FA, lo que permite deducir que las asociaciones entre el IFG y las actividades de enzimas como la FA y la CFQ, estudiadas en esta investigación, se asocian dependiendo del efecto que pueda producir la obstrucción en las vías urinarias de estos individuos en las células renales de los pacientes nefrolitiásicos estudiados (Cupisti *et al.*, 1998; Velásquez *et al.*, 2002; Te Liu *et al.*, 2017).

La correlación lineal positiva significativa que muestran los parámetros IFG y la

actividad de la enzima LDH, cuantificados en los pacientes urolitiásicos estudiados, puede tener su origen en un incipiente daño en la membrana de filtración glomerular que pueda estar ocurriendo en estos pacientes con calculosis urinaria estudiados, en el traumatismo que producen los cálculos renales que se movilizan por el tracto urinario, ya que la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa ha servido como marcador enzimático y mediador de lesión tubular renal en estas enfermedades (El Sharabasy, 1992; Velásquez *et al.*, 2002; Kehinde *et al.*, 2008; Wei Wu *et al.*, 2016).

La evaluación estadística, mediante el análisis de correlación lineal, del IFG y las actividades de las enzimas AlAT y AsAT, valorados en los individuos nefrolitiásicos analizados en esta investigación, no muestra asociación significativa. No obstante, se observan, tanto en el análisis del IFG y la AlAT como en el del IFG y la actividad de la enzima AsAT, tendencias a una asociación negativa. Estos resultados en los cuales se observan tendencias contrarias entre la actividad de la enzima AlAT y el IFG, pueden deberse, probablemente, a que el incipiente daño renal que puede encontrarse en los pacientes urolitiásicos, reflejado por ligeras disminuciones del IFG, sean producto de la movilización de los cálculos por el tracto urinario y la consecuente ruptura e inflamación de estas vías de eliminación que se reflejan en incrementos en la actividad de la enzima AlAT.

Lo antes expuesto puede explicar el sentido contrario del IFG y la actividad de la enzima AlAT que se observa en los pacientes. Otra posible explicación a estos resultados viene expresada por los estados de hiperoxaluria (enfermedad debida a un defecto funcional de la enzima hepática AlAT) que presentan los pacientes urolitiásicos, que conducen a urolitiasis recurrentes, nefrocalcinosis y acumulación de oxalato insoluble en todo el cuerpo (oxalosis) cuando el IFG disminuye. (Cochat *et al.*, 1999; Velásquez *et al.*, 2002; Imbert *et al.*, 2003; Velásquez *et al.*, 2008).

Todo lo antes discutido, pone de manifiesto que la patología urolítica puede ser una nefropatía que cursa con un incipiente daño renal y posibles procesos inflamatorios que se manifiestan con incrementos en la actividad de enzimas como la LDH.

CONCLUSIONES

Los pacientes urolitiásicos analizados en esta investigación cursan con alteraciones significativas en la concentración urinaria de creatinina y la actividad de la enzima LDH, asociadas ambas a posibles alteraciones en el IFG.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuña, A.; Velásquez, W.; Belmar, M.; Tovar, P. y Narváez, Y. 2000. Variaciones metabólicas en la urolitiasis. *Rev. Fac. Farm.*, 40: 133-141.
- Ailing Yang, A.; Guo, H.; Fu, M. y Liu, M. 2019. Inhibitive Effects of Huashi Pill on Formation of Renal Stones by Modulating Urine Biochemical Indexes and Osteopontin in Renal Stone Rat Models. *Med. Sci. Monit.*, 25: 8335-8344.
- Alsina, F. 2012. Fisiología de la litiasis renal. *Rev. Argent. Urol.*, 4(1): 23-31.
- Anuradha, C. y Selvam, R. 1989. Increased lipid peroxidation in the erythrocytes of kidney stone formers. *Indian. J. Biochem. Biophys.*, 26(1): 39-42.
- Arai, K.; Sumi, S.; Toshida, K. y Komoda, T. 1995. A precursor form of human kidney gamma-glutamyl transferase in normal & cancerous tissues and its possible post translational modification. *Bioch. Biophys. Acta*, 1263(1): 33-38.
- Aranda, E. 2010. Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Rev. Soc. Bol. Ped.*, 49(9): 132-134.
- Baggio, B.; Gabano, O.; Ossi, E.; Favano, S. y Basalti, A. 1983. Increased urinary excretion of renal enzymes in idiopathic calcium oxalate nephrolithiasis. *J. Urol.*, 129: 1161-1162.
- Bais, R. y Edwards, J. 1982. Creatine kinasa. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 16: 291-335.
- Bakoyiannis, C.; Anastasiou, I.; Kotsoumpelis, A.; Fragiadis, E.; Felasaki, E.; Kafeza, M.; Georgopoulos, S. y Tsigris, C. 2012. Superior mesenteric artery dissection after extracorporeal shockwave lithotripsy. *Case. Rep. Vasc. Med.*: 168046.
- Bauer, J. 1986. *Análisis Clínico. Métodos e Interpretación*. Editorial Reverte, S.A. Barcelona, España.
- Baum, N.; Dichoso, C. y Carlton, C. 1975. Blood urea nitrogen and serum creatinine. Physiology and interpretations. *Urology*, 5(5): 583-588.
- Bernard, J. 1985. *Diagnóstico y Tratamiento Clínico por el Laboratorio*. Séptima edición. Salvat editores S. A. España.
- Burns, Z.; Knight, J.; Fargue, S.; Holmes, R.; Assimos, D. y Wood, K. 2020. Future treatments for hyperoxaluria. *Curr. Opin. Urol.*, 30(2):171-176.
- Busto, V. y Herrera, C. 2015. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 10(10): 1.

- Çalışkan, M.; Kızılgül, M.; Beysel, S.; Uçan, B.; Akcan, F.; Takır, M.; Özbek, M. y Çakal, E. 2019. Factors associated with glomerular filtration rate variation in primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *Turk. J. Med. Sci.*, 49(1):295-300.
- Cao, Y.; Liu, W.; Hui, L.; Zhao, J.; Yang, X.; Wang, Y. y Niu, H. 2016. Renal tubular injury induced by ischemia promotes the formation of calcium oxalate crystals in rats with hyperoxaluria. *Urolithiasis*, 44(5): 389-397.
- Castrillo, J. 1988. Litiasis renal. *Avances Nefrología Infecciones Urinarias*, 4: 82.
- Chan, A.; Parry, S.; Burch, H.; Fagioli, S.; Alvey, T. y Lowry, O. 1979. Distribution of two aminotrasferase and D-aminoacid oxidase within the nephrol of young and adults rats. *J. Histochem. Cytochem.*, 27: 751-755.
- Chandrajith, R.; Weerasingha, A.; Premaratne, K.; Gamage, D.; Abeygunasekera, A.; Joachimski, M. y Senaratne, A. 2019. Mineralogical, compositional and isotope characterization of human kidney stones (urolithiasis) in a Sri Lankan population. *Environ. Geochem. Health*, 41(5): 1881-1894.
- Chen, M.; Xiao, J.; Du, Y.; Wang, M.; Ruan, J. y Tian, Y. 2020. Elevated non-high-density lipoprotein cholesterol corresponds to a high risk of nephrolithiasis in children. *BMC Urol.*, 20(1): 120.
- Cochat, P.; Gaulier, J.; Koch Nogueira, P.; Feber, J.; Jamieson, N.; Rolland, M.; Divry, P.; Bozon, D. y Dubourg, L. 1999. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur. J. Pediatr.*, 158(2): S75-80.
- Coe, F.; Parks, J. y Asplin J. 1992. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N. Engl. J. Med.*, 327: 1141-1152.
- Cupisti, A.; Chisari, C.; Morelli, E.; Meola, M.; Giannini, E.; Rossi, B. y Barsotti, G. 1998. Abnormal increase of creatine kinase plasma levels following muscle exercise in nephrotic patients. *Nephron*, 80(2): 204-207.
- Delanaye, P.; Cavalier, E. y Pottel, H. 2017. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*, 136(4): 302-308.
- El Sharabasy, M. 1992. Observations of calcium oxalate stone formers. *Br. J. Urol.*, 70: 474-477.
- Fabiny, D. y Ertingshausen, G. 1971. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the centrifichem. *Clin. Chem.*, 17(8): 696-700.
- Fakheri, R. y Goldfarb, D. 2011. Ambient temperature as a contributor to kidney stone formation: implications of global warming. *Kidney Int.*, 79: 1178-1185.

Figueiras Pinto, R.; Reis Almeida, J.; Chung Kang, H.; García Rosa, M. y Ronaldo Lugón, J. 2013. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program. *Fam. Pract.*, 30: 276-281.

Fukuhara, H.; Ichiyanagi, O.; Kakizaki, H.; Naito, S. y Tsuchiya, N. 2016. Clinical relevance of seasonal changes in the prevalence of ureterolithiasis in the diagnosis of renal colic. *Urolithiasis*. 44(6): 529-537.

Gallardo, J.; Negrete, O. y Feria, G. 2010. Ureteroscopia semirrígida con litotriptor intracorpóreo láser holmio: YAG para el tratamiento de calle empedrada. *Rev. Mex. Urol.*, 70(2): 65-70.

Gault, M.; Chafe, L.; Morgan, J.; Parfley, P.; Hamett, J.; Wals, E.; Prabhakaran, V.; Dow, D. y Colpitts, A. 1991. Comparison of patients with idiopathic calcium phosphate and calcium oxalate stones. *Medicine (Baltimore)*, 70(6): 345-359.

Gella, F.; Olivella, T.; Cruz, M.; Arenas, J.; Moreno, R.; Durban, R. y Gómez, J. 1985. Simple procedure for routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clin. Chem. Acta*, 153: 241-247.

German Society for Clinical Chemistry. 1972. Recommendations of the Enzyme Commission. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, 10: 281.

Gershman, B.; Sheth, S.; Dretler, S.; Herrick, B.; BLang, K.; M Pais Jr. V. y Eisner, B. 2012. Relationship between glomerular filtration rate and 24-hour urine composition in patients with nephrolithiasis. *Urology*. 80(1):38-42.

Gómez Dos Santos, V. y Burgos, F. 2005. Litiasis en el origen de insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 25: 82-88.

Gómez, R.; Velásquez, W.; Vargas, A.; De Freitas, H.; Villarroel, M. y Hernández, A. 2006. Variaciones proteicas, lipídicas, glucídicas y de las hormonas insulina y cortisol en individuos urolitiásicos en relación a la edad y el sexo. *Saber*, 18(1): 23-28.

Harrow, B. y Mazur, A. 1967. *Bioquímica básica*. Novena edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. México.

Hasegawa, S.; Kato, K.; Takashi, M.; Zhu, Y.; Yokoi, K.; Kobayashi, H.; Ando, T.; Obata, K.; Kondo, A. y Miyake, K. 1992. Effect of creatine kinase isozymes in patient serum and urine. *Urol. Int.*, 48(4): 420-424.

He, Z.; Liao, W.; Song, Q.; Li, B.; Liu, J.; Xiong, Y.; Song, C. y Yang, S. 2021. Role of ferroptosis induced by a high concentration of calcium oxalate in the formation and development of urolithiasis. *Int. J. Mol. Med.*, 47(1): 289-301.

Henry, J. 2007. *El laboratorio en el diagnóstico clínico*. Marbaán Librod, S.L. Madrid, España.

Henry, R. 1974. *Clinical chemistry: Principles and technics*. Harper and Row. Publishers. EE.UU.

Henry, R.; Cannon, D. y Wilkelman, J. 1974. *Clínical chemistry. Principales and techiques*. Segunda edición. New York.

Imbert, A.; Colombot, M. y Capron, J. 2003. Diagnostic strategy when confronted with a moderate and prolonged increase of transaminase. *Presse. Med.*, 32(2): 73-78.

Jaffé, M. 1986. Creatinina. *Physiol. Chem.*, 10: 391.

Jyothilakshmi, V.; Thellamudhu, G.; Kumar, A.; Khurana, A.; Nayak, D. y Kalaiselvi, P. 2013. Preliminary investigation on ultra-high diluted *B. vulgaris* in experimental urolithiasis. *Homeopathy.*, 102(3):172-178.

Kang, H.; Seo, S.; Kin, W.; Kin, Y.; Yun, S.; Lee, S. y Kin, W. 2014. Effect of Renal Insufficiency on Stone Recurrence in patients with urolithiasis. *J. Korean Med. Sci.*, 29: 1132-1137.

Kehinde, E.; Al-Awadi, K.; Al-Hunayan, A.; Mojiminiyi, O.; Memon, A.; Abdul-Halim, H. y Fatnikun, T. 2008. Antioxidant therapy is associated with a reduction in the serum levels of mediators of renal injury following lithotripsy for renal calculi. *J. Endourol.*, 22(11): 2537-4255.

Khan, S.; Schewock, P. y Hackett, R. 1989. Urinary enzymes and calcium oxalate citrate urolithiasis. *J. Urol.*, 142: 846-849.

Kong, M.; Han, S.; Kim, J.; Park, J. y Park, K. 2018. Mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase deficiency increases cisplatin-induced oxidative damage in the kidney tubule cells. *Cell. Death. Dis.*, 9(5):488.

Levey, A.; Tighiouart, H. y Inker, L. 2021. Improving Glomerular Filtration Rate Estimation-Across the Age and Diversity Spectrum. *Ann. Intern. Med.*, 174(2): 265-267.

Liu, Q.; Liu, Y.; Guan, X.; Wu, J.; He, Z.; Kang, J.; Tao, Z. y Deng, Y. 2019. Effect of M2 Macrophages on Injury and Apoptosis of Renal Tubular Epithelial Cells Induced by Calcium Oxalate Crystals. *Kidney Blood Press Res.*, 44(4): 777-791.

Lozano, J.; Galindo, J.; García, J.; Martínez, J.; Peñalver, R. y Solano, F. 1996. *Bioquímica para ciencias de la salud*. Cuarta edición. Editorial McGraw-Hill. España.

- Lubinus Badillo, F.; Cala, O.; Vera Campos, S. y Villarreal Ibañez, E. 2020. Relationship Between Urolithiasis and Fatty Liver Disease: Findings in Computed Tomography. *Tomography*, 6(1): 1-4.
- Mandel, N. 1994. Cristal-membrane interaction in kidney stone disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 5(5): 537-545.
- Mejía, G. y Ramelli, A. 2000. *Interpretación clínica del laboratorio*. Sexta edición. Editorial Médica Panamericana.
- Oficina Panamericana de la Salud. 1990. Bioética. Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud. Vol. 108.
- Pasala, S. y Carmody, J. 2017. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, 102(1): 37-43.
- Peerapen, P. y Thongboonkerd, V. 2020. Differential bound proteins and adhesive capabilities of calcium oxalate monohydrate crystals with various sizes. *Int. J. Biol. Macromol.*, 163: 2210-2223.
- Pérez Suárez, G.; Serrano, A.; Magallanes, M.; Arango Sancho, P.; Luis Yanes, M. y García Nieto, V. 2020. Longitudinal study of kidney water management in patients diagnosed with idiopathic hypercalciuria in childhood. *Nefrología*, 40(2): 190-196.
- Prywer, J. y Olszynski, M. 2017. Bacterially Induced Formation of Infectious Urinary Stones: Recent Developments and Future Challenges. *Curr. Med. Chem.*, 24(3): 292-311.
- Qin, S.; Wang, J.; Zhou, C.; Zhang, Y.; Xu, Y.; Wang, X. y Wang, S. 2019. The severity of NAFLD is associated with the risk of urolithiasis. *Br. J. Biomed. Sci.*, 76(2): 53-58.
- Ramya, K.; Krishnamurthy, S.; Manikandan, R.; Sivamurukan, P.; Kumar- Naredi, B. y Karunakar, P. 2020. Metabolic and Clinical Characteristics of Children with Urolithiasis from Southern India. *Indian J. Pediatr.*, 88(4):345-350.
- Redgrave, T. 1988. A new approach to the physiology of lipid transport. *News Physiol. Sci.*, 40: 10.
- Riedi, A.; Nathues, C.; Knubben-Schweizer, G.; Nuss, K. y Meylan, M. 2018. Variables of initial examination and clinical management associated with survival in small ruminants with obstructive urolithiasis. *J. Vet. Intern. Med.*, 32(6): 2105-2114.
- Rimer, J.; Sakhaee, K. y Maalouf, N. 2019 Citrate therapy for calcium phosphate stones. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 28(2): 130-139.

Robles, J. 2001. Que es la litiasis renal. <http://www.urología-andrología.com/litiasis.html> (07/2002).

Rule, A.; Bergstralh, E.; Melton, L.; Weaver, A. y Lieske, J. 2009. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 4(4): 804-811.

Salve, M.; Amich, S.; Prieto, S. y Casas, A. 2000. *Manual de laboratorio clínico básico: bioquímica*. Editorial McGraw-Hill Bogotá, Colombia.

Sas, D. 2011. An update on the changing epidemiology and metabolic risk factors in pediatric kidney stone disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 6(8): 2062-2068.

Seno, T.; Harada, H.; Ochi, K.; Tanaka, J.; Matsumoto, S.; Chouldhury, R.; Mizushima, T.; Tsuboi, K. e Ishida, M. 1995. Serum levels of six pancreatic enzymes as related to the degree of renal dysfunction. *Am. J. Gastroent.*, 90(1): 2002-2005.

Smith, A. y Thier, S. 1992. *Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad*. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina.

Sokal, R. y Rohlf, F. 1979. *Biometría. Principios y métodos estadísticos en la investigación biológica*. Ed. H. Blume Ediciones. Madrid, España.

Srour, B.; Juma, M. y Irhimeh, M. 2000. Exposure of human erythrocytes to peroxidation and protein degradation. *Clin. Hem. Mec.*, 23(1): 13-21.

Subha, K.; Baskar, R. y Varalakshmi, P. 1992. Biochemical changes in kidney of normal stone forming rats with sodium pentosanpoly sulphate. *Biochem. Int.*, 26(2): 357-365.

Te Liu, C.; You Chen, C.; Yi Hsu, C.; Hsun Huang, P.; Yen Lin, F.; Wen Chen, J.; Jong Lin, S. 2017. Risk of Febuxostat-Associated Myopathy in Patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 12(5):744-750.

Tietz, N. 1995. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Third edition. W.B. Saunders Co. Philadelphia.

Tietz, N. 1999. *Textbook of Clinical Chemistry*. Third edition. Burtis CA, Ashwood ER. WB Saunders Co.

Tovar, P.; Velásquez, W.; Belmar, M. Acuña, A. y González, G. 2000. Interrelaciones enzimáticas y del aclaramiento de creatinina en individuos urolitiásicos. *Rev. Fac. Farm. ULA*, 40: 124-132.

Trinchieri, A.; Nespoli, R.; Ostini, F.; Rovera, F. y Curro, A. 1999. Bone mineral content in calcium renal stone formers. *Scanning Microsc.*, 13(2,3): 281-289.

- Vakalopoulos, I.; Savvas, P. y Demetrios, R. 2010. ¿Es la infección urinaria post-litotricia factor agravante del daño renal de dicha terapia?. *Actas Urol. Esp.*, 63(6): 454-459.
- Velásquez, W. y Belmar, D. 2002. Variaciones metabólicas, electrolíticas y de la función renal en pacientes urolitiásicos y controles. *Fontus*, 9: 41-58.
- Velásquez, W. y Mendoza, G. 2000. Urolitiasis en Cumaná: una enfermedad de etnia, ocupación, dieta y vicios. *Fontus*, 7: 169-184.
- Velásquez, W.; Belmar, M.; Espín, A. y Vargas, A. 2002. Variaciones enzimáticas en individuos urolitiásicos y controles. *Saber*, 14(1): 43-47.
- Velásquez, W.; Belmar, M.; Vargas, A.; Acuña, A.; Tovar, P. y Betancourt, J. 2000. Asociación hormonal - enzimática en la urolitiasis. *Rev. Fac. Farm. ULA.*, 40: 115-123.
- Velásquez, W.; Díaz, C.; Vargas, A.; Betancourt, J.; Belmar, D.; Sosa, J.; Gómez, R. y Acuña, A. 2008. Alteraciones enzimáticas y proteicas en pacientes nefríticos. *Saber*, 20(1): 72-78.
- Velásquez, W.; Vargas, A.; Velásquez, D.; Betancourt, J. y Belmar, D. 2017. Variaciones de las hormonas sexuales y tiroideas y compuestos litogénicos en relación a la edad, el sexo y el tipo de concreción en pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre. *Acta Cient. Venezuel.*, 68 (sup. 1): 35.
- Vidal-Petiot, E. y Flamant, M. 2017. estimation du débit de filtration glomérulaire [Measurement and estimation of glomerular filtration rate]. *Nephrol. Ther.*, 13(7): 560-568.
- Vidya, L.; Lenin, M. y Varalakshmi, P. 2002. Evaluation of the effect of triterpenes on urinary risk factors of stone formation in pyridoxine deficient hyperoxaluric rats. *Phytother Res.*, 16(6): 514-518.
- Wei Wu, L.; Wei Kao, T.; Ming Lin, C.; Fang Yang, H.; Shan Sun, Y.; Yih Liaw, F.; Ching Wang, C.; Chun Peng, T. y Liang Chen, W. 2016. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective observational study. *BMJ Open*, 6(5): 1-7.
- Yeniocak, S.; Karcioğlu, Ö.; Kalkan, A.; Saraç, F.; Akgül Karadana, G.; Keklikkırın, Z.; Gümüş, A.; Koldaş, M. y Korkut S. 2018. The diagnostic value of irisin in patients with acute abdominal pain: A preliminary study. *Ulus Travma Acil. Cerrahi Derg.*, 24(6): 539-544.
- Young, D. 2001. *Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests*. Fourth edition. AACC Press.

ANEXOS

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO VÁLIDO

Bajo la coordinación del Dr. William Velásquez, profesor de la Universidad de Oriente, Núcleo de Sucre, se realizará el proyecto de investigación intitulado: **ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”;** CUMANÁ, ESTADO SUCRE.

El objetivo de este trabajo de investigación es: “Evaluar la asociación entre el índice de filtración glomerular y la actividad enzimática en pacientes urolitiásicos de la ciudad de Cumaná, estado Sucre.

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

Siendo mayor de 18 años, en pleno uso de mis facultades mentales y sin que nadie medie coacción ni violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza, forma, duración, propósito, inconvenientes y riesgos relacionados con el medio 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 trabajo de investigación titulado: **ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”;** CUMANÁ, ESTADO SUCRE.
2. Tener conocimiento claro de que el objetivo del trabajo antes señalado es Evaluar la Asociación entre el índice de filtración glomerular y la actividad enzimática en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio de Alcalá; Cumaná, estado Sucre.
3. Conocer bien el protocolo experimental expuesto por el investigador, en el cual se establece que mi participación en el trabajo consiste: donar de manera voluntaria una

muestra de sangre de 5 ml, la cual se me extraerá mediante punción veno
antisepsia de la región anterior del antebrazo por una persona capacitada y a

4. Que la muestra sanguínea que acepto donar será utilizada única y exclusivamente para determinar en suero los parámetros antes mencionados.
5. Que el equipo de personas que realiza esta investigación me ha garantizado confiabilidad, 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 trabajo antes mencionado.
6. Que bajo ningún concepto podré restringir el uso para fines académicos de los resultados obtenidos en el presente estudio.
7. Que mi participación en dicho estudio no implica riesgos e inconveniente alguno para mi salud.
8. Que cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida oportunamente por parte del equipo de la investigación.
9. Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido ni pretendo recibir ningún beneficio de tipo económico, producto de los hallazgos que puedan producirse en el referido proyecto de investigación.

DECLARACIÓN DEL VOLUNTARIO

Luego de haber leído, comprendido y aclarado todas mis interrogantes con respecto a este formato de consentimiento, y debido a que mi participación en este estudio es totalmente voluntaria, acuerdo:

1. 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, que acepto donar para los fines indicados anteriormente.
2. Reservarme el derecho de revocar esta autorización y donación en cualquier momento, sin que ello conlleve algún tipo de consecuencia negativa para mi persona.

Firma del Voluntario: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I: _____

Lugar: _____

Fecha: ____/____/____

Firma del testigo: _____

Nombre y Apellido: _____

C.I: _____

Lugar: _____

DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR

Una vez haberle explicado al voluntario la naturaleza del protocolo mencionado, certifico mediante la presente, que el mismo, ha comprendido mediante el formulario de consentimiento, la naturaleza, requerimiento, riesgos y beneficios de participación en este estudio. Ningún problema de índole médico, de idioma o de instrucción ha impedido al paciente tener una clara comprensión de su compromiso con este estudio.

Nombre y Apellido: _____

Lugar y Fecha: _____

HOJAS DE METADATOS

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

Título	ASOCIACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR Y LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA EN PACIENTES UROLITIÁSICOS DE LA UNIDAD DE DIÁLISIS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO “ANTONIO PATRICIO DE ALCALÁ”; CUMANÁ, ESTADO SUCRE
Subtítulo	

Autor(es)

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
CEDEÑO GARCÍA, ANDREINA COROMOTO	CVLAC	20.576.010
	e-mail	Andreina_cedeño@hotmail.com
	e-mail	
LÓPEZ MENDOZA, MARJENNIE MILAGROS	CVLAC	20.347.737
	e-mail	marjemlm@gmail.com
	e-mail	

Palabras o frases claves:

Índice de Filtración Glomerular
Urolitiasis
Actividad Enzimática

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

Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Sub-área
Ciencias	Bioanálisis

Resumen (abstract):

El propósito de la presente investigación fue evaluar la asociación entre el índice de filtración glomerular (IFG) y la actividad enzimática en pacientes urolitiásicos de la unidad de diálisis del hospital universitario “Antonio Patricio de Alcalá”; Cumaná, estado Sucre. Para lograr este fin, se estudiaron 50 individuos con urolitiasis con edades comprendidas entre 14 a 69 años de edad, de ambos sexos (29 masculinos y 21 femeninos) que acudieron a la consulta de Nefrología del hospital universitario “Antonio Patricio de Alcalá” (HUAPA), Cumaná, estado Sucre. Se analizaron 50 muestras sanguíneas provenientes de los grupos antes mencionados para determinar la concentración del parámetro creatinina y las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina (FA), creatina fosfoquinasa (CFQ), lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa (AlAT) y aspartato amimnotransferasa (AsAT). También se analizaron 50 muestras de orina de 24 horas para cuantificar el parámetro urinario creatinina. Además, se realizó el cálculo del IFG. La aplicación de la prueba estadística correlación lineal de Pearson arrojó asociación lineal significativa positiva entre el IFG y los parámetros creatinina urinaria y LDH. Estos resultados permiten señalar que los pacientes urolitiásicos analizados en esta investigación cursan con alteraciones significativas en la concentración urinaria de creatinina y la actividad de la enzima LDH asociadas ambas a posibles alteraciones en el IFG.

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

Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Velásquez, William	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	9.278.206
	e-mail	wjvelasquezs@gmail.com
Vargas, América	ROL	CA <input checked="" type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	9.978.150
	e-mail	americabelen2@gmail.com
Giron, Norig	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	13.334.815
	e-mail	noriggiron.udo@gmail.com
Fariñas, Milagros	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	8.440.052
	e-mail	milyfari2006@gmail.com

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2022	02	17

Lenguaje: SP

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

Nombre de archivo	Tipo MIME
Tesis de Grado-CedeñoA & LópezM.docx	Word 2016

Alcance:

Espacial: _____ Nacional _____ (Opcional)

Temporal: _____ Temporal _____ (Opcional)

Título o Grado asociado con el trabajo:

_____ Licenciado(a) en Bioanálisis _____

Nivel asociado con el Trabajo: Licenciado(a) _____

Área de Estudio: Bioanálisis _____

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

_____ UNIVERSIDAD DE ORIENTE – VENEZUELA _____

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



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

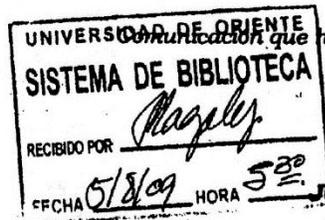
Cumaná, 04 AGO 2009

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

Estimado Profesor Martínez:

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

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



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNPELE
Secretario



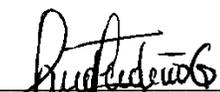
C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación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

JABC/YGC/maruja

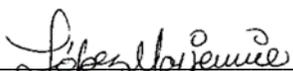
Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

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

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



Andreina Cedeño
Autor



Marjennie López
Autor



Prof. William Velásquez
Asesor académico



Profa. América Vargas
Coasesora