

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA Y
BIOQUÍMICA**



**Niveles de ácido úrico y creatinina sérica en
pacientes ambulatorios diagnosticados con
hipertensión arterial en los servicios de medicina
general de EsSalud. Ayacucho - 2015**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
QUÍMICO FARMACÉUTICA**

Presentado por la:

Bach. JANAMPA ONCEBAY, EDITH GLORIA.

AYACUCHO - PERÚ

2015

Tesis
Far 422
Jan
Ej. 2

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS
R.D. N° 305 FC DE LA S – UNSCH – 2015
BACH: Edith Gloria JANAMPA ONCEBAY

En la ciudad de Ayacucho, siendo las seis y diez del día 22 de diciembre del 2015 en el Auditorio de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica, reunidos los docentes bajo la presidencia (e) del Bgo. Elbert Hermoza Valdivia, como miembros el Q.F. Hugo Roberto Luna Molero y actuando como secretario docente el Q.F. Juan Paniagua Segovia, quien además actúa como miembro; para recepcionar la sustentación de tesis titulada: "Niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud." Ayacucho – 2015, presentado por la Bachiller Edith Gloria JANAMPA ONCEBAY, quien pretende optar el título profesional de Químico Farmacéutica.

El presidente inicia con el acto de sustentación solicitando al secretario dar lectura a la Resolución Decanal N° 305 FC de la S – UNSCH – 2015, para que posteriormente inicie con la sustentación otorgándole el tiempo reglamentario.

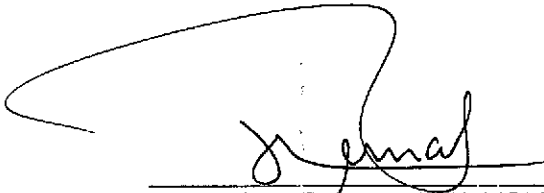
Culminada la exposición el jurado calificador procede a realizar las observaciones y preguntas que crea conveniente.

Acto seguido el Presidente invita a la sustentante y al público en general a abandonar momentáneamente el auditorio para que el jurado calificador pueda deliberar y realizar la evaluación respectiva.

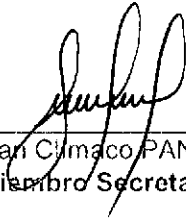
JURADOS	TEXTO	EXPOSICIÓN	RESPUESTA	PROMEDIO
BLGO. Elbert HERMOZA	17	18	17	17
VALDIVIA				
Q.F. Hugo Roberto LUNA	18	17	17	17
MOLERO				
Q.F. Juan Cirnaco PANIAGUA	19	19	19	19
SEGOVIA				

PROMEDIO TOTAL : 18

De la evaluación realizada la sustentante, obtiene la nota promedio de Dieciocho (18) de la cual dan fe los miembros del jurado calificador firmando al pie de la presente y culminando el acto de la sustentación a las ocho de la noche.



Q.F. Hugo Roberto LUNA MOLERO
(Miembro)



Q.F. Juan Cimaco PANIAGUA SEGOVIA
(Miembro Secretario Docente)



Blgo. Eibert HERMOZA VALDIVIA
(Presidente)

*Con mucho amor a mis queridos
padres Reynaldo y Aurea
quienes están conmigo en cada
paso que doy, dándome
fortaleza para continuar
haciendo todo en la vida para
que pueda lograr mis sueños, a
mis hermanas Melisa y Valeryn
por ser mi motivación.*

AGRADECIMIENTOS

Primero y antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mi especial agradecimiento a la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga por darme la oportunidad de estudiar y ser profesional.

A mi asesor Q.F. Hugo Roberto Luna Molero, Profesor auxiliar a tiempo completo, adscrito al Departamento Académico de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga; quien con sus conocimientos, tiempo, paciencia e interés hizo posible la realización de mi tesis, brindándome todas las facilidades del laboratorio para ejecutar el trabajo de investigación.

A los Docentes de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga porque todos han aportado con mi formación.

ÍNDICE

	Página
CARÁTULA	i
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE ANEXOS	xiii
RESUMEN	xv
I. INTRODUCCIÓN	01
II MARCO TEÓRICO	05
2.1 Antecedentes	05
2.2 Bases Teóricas	06
2.2.1 Riñones (generalidades)	06
2.2.2 Creatinina	07
2.2.3 Ácido úrico	09
2.2.4 Hipertensión Arterial (HTA)	13
2.2.5 Clasificación de los antihipertensivos	15
III. MATERIALES Y MÉTODOS	19
3.1 LUGAR DE EJECUCIÓN	19
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	19
3.3 METODOLOGÍA Y RECOLECCIÓN DE DATOS	20
3.4 DISEÑO EXPERIMENTAL	22
3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	33
VI CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	39
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	47

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 01: Porcentaje de los valores de referencia de ácido úrico en pacientes ambulatorios con terapia farmacológica antihipertensiva en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.	28
Tabla 02: Porcentaje de los valores de referencia de creatinina en pacientes ambulatorios con terapia farmacológica antihipertensiva en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.	29
Tabla 03: Prueba de Tau-b de Kendall ($p < 0,05$) para correlacionar los valores de referencia de ácido úrico con la terapia farmacológica antihipertensiva de los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.	30
Tabla 04: Prueba de Tau-b de Kendall ($p < 0,05$) para correlacionar los valores de referencia de creatinina con la terapia farmacológica antihipertensiva de los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Página

- Figura 01:** Porcentaje de los valores de referencia de ácido úrico en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015. 26
- Figura 02:** Porcentaje de los valores de referencia de creatinina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015. 27

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 01: Porcentaje de empleo de medicamentos Antagonistas receptores de la Angiotensina II y de diuréticos Tiazídicos.	47
Anexo 02: Tratamiento empleado por los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.	47
Anexo 03: Metabolismo de Ácido úrico en humanos	49
Anexo 04: Medicamentos que alteran los niveles de ácido úrico	49
Anexo 05: Clasificación de la HTA de acuerdo al Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA	50
Anexo 06: Clasificación de la HTA según los criterios de la OMS.	50
Anexo 07: Clasificación de los fármacos antihipertensivos según su sitio primario o mecanismo de acción.	51
Anexo 08: Fotografía del kits de Creatinina de laboratorios Wiener Lab	45
Anexo 09: Fotografía del kits de ácido úrico de laboratorios Elitech	52
Anexo 10: Fotografía de la obtención de suero sanguíneo	52
Anexo 11: Fotografía de la preparación de muestras de sangre y reactivos para la determinación de Creatinina	53
Anexo12: Fotografía de la incubación y lectura en el espectrofotómetro	54
Anexo 13: Fotografía de la agitación de la muestra y reactivos	55
Anexo 14: Fotografía de la lectura de las muestras en el espectrofotómetro	56
Anexo 15: Matriz de consistencia	57
	58

RESUMEN

La presente investigación se realizó con el objetivo de evaluar los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial. La toma de muestras se obtuvo en el servicio de medicina general de EsSalud y su determinación en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. El tipo de investigación fue descriptivo. Para la determinación se utilizó el método enzimático colorimétrico. Se estudiaron a 153 pacientes en el que se observó que el 73,9 % tienen valores normales de ácido úrico y el 38,6% poseen valores superiores de creatinina. Los valores de la creatinina han estado relacionados con la hipertensión por lo que se demuestra que estos valores se aumentan por más que se controle la presión arterial con los antihipertensivos. Por otro lado el 73,9% de los pacientes tratados con antihipertensivos tienen valores normales de ácido úrico porque el 82,34% de los pacientes en estudio fueron tratados con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (valsartán, losartán) y el 38,6% tienen valores superiores de creatinina por el uso de diuréticos tiazídicos, en un 26,8%. En conclusión los valores de creatinina aumentan por más que se controle la presión arterial con los antihipertensivos.

Palabras clave: Hipertensión arterial, antihipertensivos, ácido úrico, creatinina, diuréticos.

I. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Hipertensión Arterial (HTA) constituye el primer riesgo de muerte en la mujer y el segundo para los varones en el mundo occidental. Se estima que el 50% de las enfermedades cardiovasculares (ECV) se puede atribuir a la elevación de la presión arterial (PA), siendo el principal riesgo de ictus e insuficiencia cardíaca.¹

Las causas de hiperuricemia en el humano han sido atribuidas tanto a disminución de la excreción como al incremento en la producción de ácido úrico. Se ha documentado la disminución de la depuración de ácido úrico, reflejado por alteración de la función tubular, mientras que algunas investigaciones han propuesto que la alteración del metabolismo de las purinas en los diferentes sistemas puede ser la posible explicación a la sobreproducción de ácido úrico. Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en los hipertensos son los siguientes: reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato, isquemia local microvascular, aumento de producción de lactato por la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ácido ribonucleico y desoxiribonucleico y de la síntesis de ácido úrico por acción de la xantino-oxidasa.²

Según el Framingham Heart Study, la hiperuricemia fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA, con una *oddsratio* de 1,17 por cada incremento de ácido úrico de 1,3 mg/dl. Resultados similares se observaron en el Multiple Risk Factor Intervention y en el Normative Aging Study.¹⁴¹

La creatinina es una molécula pequeña proveniente del catabolismo muscular. El precursor de la creatinina es la creatina la cual se sintetiza en el hígado a partir de tres aminoácidos: arginina, glicina y metionina, cuya concentración plasmática no se altera con la dieta ni con la actividad física, pero si varía con el sexo y con la edad, básicamente por la masa muscular. Se encuentra en la sangre, en la orina y en el musculo y sirve como parámetro para ver el funcionamiento renal.²

Sin embargo, en la actualidad no contamos con evidencias suficientes que permitan confirmar el papel patogénico de la hiperuricemia sobre el desarrollo de la HTA y sobre el riesgo cardiovascular asociado. Es preciso, por ello, el desarrollo de estudios multicéntricos controlados de intervención para reducir los niveles de ácido úrico que permitan confirmar estas observaciones en los pacientes con HTA esencial con suficiente grado de evidencia para recomendar el tratamiento de la hiperuricemia asintomática en los pacientes hipertensos.

El estudio de las enzimas en la práctica clínica, constituye un medio para establecer las bases fisiopatológicas de los padecimientos, además, el conocimiento de los procesos que liberan estas moléculas hacia el torrente sanguíneo, proporciona la posibilidad de entender la naturaleza del padecimiento en cuestión. El presente estudio está orientado principalmente al conocimiento de los valores de ácido úrico y creatinina en personas hipertensas y que consumen antihipertensivos, al no haberse realizado investigación alguna en nuestro medio; y haciendo uso del método espectrofotométrico, planteándose lo siguiente.³

Objetivo general:

Evaluar los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud.

Objetivos específicos:

1. Determinar los niveles de ácido úrico sérico en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
2. Determinar los niveles de creatinina sérica en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.

3. Relacionar los niveles de ácido úrico y creatinina con el uso de antihipertensivos

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes:

En un estudio realizado en personas de 23 a 42 años de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca en Ecuador, se evaluaron los niveles de úrea, creatinina y ácido úrico obteniéndose como resultado valores promedio de úrea sérica de $31,3 \pm 0,24$ mg/dl, de creatinina $0,8 \pm 0,0051$ mg/dl y de ácido úrico de $3,8 \pm 0,03$ mg/dl.⁴

Por otro lado existe un trabajo de investigación concerniente a los “Valores de referencia de urea, creatinina y aclaramiento de creatinina en niños y adolescentes”, obtuvieron resultados dentro de los límites recomendados para el caso de la creatinina y úrea sérica mas no así en el caso del estudio de creatina urinaria esto a que se reportaron resultados con valores anormales $C_p = 238$ mg/dl.⁵

En otro estudio de investigación realizado en el hospital central de Venezuela evaluaron las concentraciones de ácido úrico e hiperuricemia en pacientes con hipertensión arterial sistémica en el que se encuentran como resultados valores significativamente más elevados de ácido úrico, asimismo concluyen que existe una relación positiva significativa entre las concentraciones de ácido úrico, la hiperuricemia y la presión arterial en pacientes con hipertensión⁶; asimismo existe otro estudio en el que evaluaron la concentración de ácido úrico en suero sanguíneo en gestantes que acuden al consultorio gineco – obstétrico del Hospital de apoyo – Huamanga obteniendo diferencias significativas en sus resultados.⁷

2.2 Bases teóricas:

2.2.1 Riñones (generalidades)

Los riñones son dos órganos uno derecho y otro izquierdo situados en la región lumbar uno a cada lado de la columna vertebral. Su forma es como la de un frijol y tienen dos bordes, uno externo y otro interno, en el cual se localiza una hendidura central: el hilio renal, ahí entran las arterias y los nervios, y salen la vena renal y el uréter. El riñón derecho se encuentra un poco más abajo que el riñón izquierdo debido a que es desplazado por el hígado. Cada riñón mide entre 12 y 13 cm de longitud según su eje mayor y unos 6 cm de anchura, y 4cm de grosor, su peso fluctúa entre 130 y 170 g⁸. La unidad anatómica y funcional del riñón es la nefrona la cual puede dividirse en dos partes:

- a) El glomérulo que consiste en un ovillo de capilares localizados entre dos arteriolas (aferente y eferente), donde se forma el ultra filtrado del plasma.
- b) Sistema de túbulos: está integrado por una capa única de células epiteliales, puede subdividirse en varios segmentos de acuerdo con sus diferencias anatómicas funcionales. Este sistema es responsable de los procesos de reabsorción y secreción, en los cuales el ultra filtrado es modificado para la formación de la orina. Sus principales segmentos son el túbulo contorneado proximal, el asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el conducto colector.

Los riñones son considerados órganos reguladores que excretan y conservan de manera selectiva agua y varios compuestos químicos. De esta forma ayudan a preservar la constancia del medio interno.⁹

2.2.1.1 Funciones del Riñón.¹⁰

Algunas de las funciones esenciales de los riñones son:

- Mantenimiento del volumen del líquido, la osmolalidad, las concentraciones de los electrolitos y el estado ácido-base del organismo. Esto se logra mediante la variación de la excreción urinaria de iones y agua, como el sodio, potasio, el cloro, el calcio, el magnesio y el fosfato.
- Excreción de productos finales del metabolismo, como la urea, el ácido úrico, los fosfatos y los sulfatos. Los riñones también excretan sustancias extrañas, como drogas y medicamentos.
- Producción y secreción de hormonas y enzimas que actúan en :

- a) Regulación hemodinámica sistémica y renal (renina, angiotensina II, prostaglandinas y bradicinina)
- b) Maduración de eritrocitos en la médula ósea (eritropoyetina)
- c) Regulación del balance de calcio y fósforo y del metabolismo óseo (la forma más activa de la vitamina D es producida en las células del túbulo contorneado proximal).

2.2.2 Creatinina

La creatinina es una molécula pequeña proveniente del catabolismo muscular, cuya concentración plasmática no se altera con la dieta ni con la actividad física, pero si varía con el sexo y con la edad, básicamente por la masa muscular. Se encuentra en la sangre, en la orina y en el músculo y sirve como parámetro para ver el funcionamiento renal, ya que en su mayoría se excreta por filtración glomerular. Su determinación en suero, así como la depuración de creatinina endógena constituyen parámetros importantes para el diagnóstico de diversas afecciones renales.¹¹

2.2.2.1 Formación y Metabolismo

El precursor de la creatinina es la creatina la cual se sintetiza en el hígado a partir de tres aminoácidos: arginina, glicina y metionina en una doble reacción catalizada en primer lugar por una transaminidasa presente en el riñón y en menores cantidades en el hígado, páncreas, cerebro y los otros tejidos humanos; y luego por una trasmetilasa de origen muscular.

La creatina en el músculo esquelético se fosforila para formar fosforilcreatina, reserva energética importante para la síntesis de ATP. El ATP formado por glucólisis y fosforilación oxidativa reacciona con la creatinina para formar ADP y grandes cantidades de fosforilcreatina, durante el ejercicio, la reacción se invierte, con lo cual se mantiene el suministro de ATP, fuente inmediata de energía para la contracción muscular. Con una posterior deshidratación se da la formación de creatina, la cual por medio del torrente sanguíneo llega a los riñones, se filtra por el glomérulo, y es excretada en su totalidad debido a que no se reabsorbe a nivel de los túbulos.¹²

2.2.2.2 Funciones

El ATP generado por la glucólisis y fosforilación oxidativa reacciona con la creatina para formar ADP y grandes cantidades de fosfocreatina poderosa reserva

energética, ya que su hidrólisis genera 12, 5 kilocalorías. Por otro lado toda molécula tiene un período de vida media y debe catabolizarse, la creatina lo hace a través de la creatinina que es una forma de excreción de las proteínas endógenas.¹³

2.2.2.3 Transporte y Excreción

La creatinina es una molécula pequeña, que no se une a las proteínas plasmáticas y se filtra libre por el glomérulo renal, es excretada sin cambio en la orina debido a que se modifica poco durante su paso a través de la nefrona ¹⁴. La creatinina no es metabolizada por los riñones ni es tóxica, se transporta desde los músculos por medio de la sangre y se dirige hacia el riñón. Los riñones filtran la mayoría de la creatinina y se elimina por la orina toda la molécula filtrada ya que es una sustancia sin dintel.¹⁵

En algunas mujeres embarazadas aumenta el filtrado glomerular y se reduce la creatinina plasmática.¹⁶

2.2.2.4 Valores de referencia

Los valores normales de creatinina en suero o plasma:

Hombre: 7-13 mg/L,

Mujer: 6 – 11 mg/L.

Estos valores dependen del fabricante de la prueba, en este caso se está tomando como referencia a Wiener Lab.¹⁷

2.2.2.5 Niveles elevados de Creatinina

La creatinina se eleva en casos de:

- **Aumento del flujo sanguíneo:** El flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular están relacionados directamente, ya que la presión hidrostática de los capilares depende de la presión arterial, la cual está a su vez relacionada con el flujo sanguíneo renal. De hecho, existen mecanismos de regulación que aumentan o reducen la tasa de filtración glomerular según se modifique el flujo renal, y este a su vez determina la eliminación de la creatinina.
- **Deshidratación:** Hay aumento de proteínas, creatinina, fosforo y úrea que originan un síndrome de uremia extrarenal que sede fácilmente con la hidratación.

- **Dieta:** La creatina proveniente de la ingesta de carnes es convertida a creatinina y puede aportar un 30% de la variabilidad de los niveles de esta última. También la conversión de creatina a creatinina puede ocurrir con la cocción de las carnes y la creatinina resultante es absorbida por el tracto gastrointestinal, lo que incrementa rápidamente su nivel en la sangre.¹⁴
- **Insuficiencia renal:** En la forma aguda disminuye el índice de filtración glomerular por tanto la creatinina sérica aumenta sus valores de 1 a 2mg/dl, una elevación diaria progresiva diagnóstica de insuficiencia renal aguda. En la forma crónica los niveles plasmáticos de urea y creatinina (que dependen en gran medida de la filtración glomerular) se elevan de forma no lineal cuando se reduce el índice de filtración glomerular.¹⁸
- **Uropatía Obstructiva:** Puede ser unilateral o bilateral, provocada por la obstrucción a cualquier nivel de los túbulos renales (cilindros y cristales), por cálculos a nivel de los uréteres o uretra, por estenosis uretral congénita o secundaria de un tumor, lo cual va a producir un aumento de la urea, creatinina y electrolitos en el suero.¹⁹

2.2.2.6 Finalidad de su determinación

La creatinina es la menos variable de las sustancias nitrogenadas no proteicas, por lo que es un indicador sensible de la función renal, se elimina del organismo a través del riñón por filtración. El glomérulo renal la filtra y los túbulos no la reabsorben con lo cual el índice de secreción en orina es constante.

Es muy importante medir creatinina sérica debido a que es el indicador más común de la función renal, un aumento en los niveles en sangre solamente es observado cuando hay un marcado daño en las nefronas, por tanto esta prueba no es conveniente para detectar estados tempranos de enfermedad del riñón.¹²

2.2.3 Ácido úrico.²⁰

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre. Los nucleótidos púricos son degradados primero a xantina e hipoxantina como productos intermedios, oxidándose finalmente a ácido úrico por acción de la enzima xantina oxidasa. La formación del ácido úrico tiene lugar mayoritariamente en el hígado, que al igual que la mucosa intestinal presenta una gran actividad xantina oxidasa (Anexo 3).

El carácter patógeno del ácido úrico se debe a la solubilidad relativamente baja en el medio extracelular. De hecho la solubilidad del ácido úrico en el plasma humano es 8,5 mg/dL en las mejores condiciones fisicoquímicas. En este proceso pueden desempeñar un determinado papel decisivo las proteínas plasmáticas principalmente la albúmina y las alfa globulinas, proteínas fijadoras del ácido úrico.

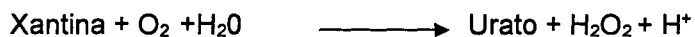
2.2.3.1 Biosíntesis.²¹

El ácido úrico o 2-6-8 trioxipurina, se forma por la oxidación enzimática de la adenina y guanina. En el ser humano los sustratos de purinas sufren la acción de varias enzimas en su orden: nucleotidasas, desaminasas y fosforilasas. La fosforólisis de los nucleótidos de purina (o de pirimidina) para producir ribosa – fosfato, es un paso importante en el salvamento de los azúcares de 5 carbonos para reacciones subsecuentes:

Los pasos de la síntesis del ácido úrico son los siguientes:

- a) Las nucleotidasas transforman los nucleótidos en nucleósidos (adenosina y guanosina)
- b) La adenosina pasa a inosina (adenosina desaminasa)
- c) Fosforólisis del azúcar (fosforilasas, que liberan ribosa – 5-P y dejan libres las purinas: guanina e hipoxantina)
- d) Estas purinas forman xantina por la acción de la xantina oxidasa y guanasa respectivamente.
- e) La xantina se oxida a ácido úrico en una reacción también catalizada por la xantina oxidasa.

La xantina oxidasa cataliza las siguientes reacciones:



La xantina oxidasa proporciona un sitio potencial para la intervención farmacológica en los pacientes con hiperuricemia y gota.²² La cantidad de ácido úrico depende de la ingestión dietética de purinas y de la velocidad del catabolismo de las purinas endógenas, o sea las formadas en el interior del organismo. En situaciones normales se forman 5 gramos de purinas al día y solo 0,5 gramos se convierten en ácido úrico; por tanto, la mayor parte de las purinas formadas son reutilizadas.²³

2.2.3.2 Valores de referencia.²⁴

Los valores de referencia de ácido úrico en suero plasma son los siguientes:

Hombre: 3,5 – 7,2mg/dL

Mujer: 2,6 – 6,0 mg/dL

2.2.3.3 Vías de eliminación

Cada día se elimina 750 mg de ácido úrico, de los cuales 500mg son eliminados por vía renal y 250 mg por las heces. Todo exceso de esta cantidad permite su acumulación. Los humanos no disponemos de uricasa, única enzima que destruye el ácido úrico, sin embargo se ha descrito una uricolisis a nivel intestinal.

La principal forma de eliminación del ácido úrico es a través de la orina el cual es filtrado en el glomérulo y parcialmente reabsorbido en el túbulo renal, pero secretado activamente en los túbulos; su presencia en sangre causaría una acidosis y una buena forma para eliminarlo es convertir la orina en alcalina (uratos). En ocasiones, el ácido úrico se precipita en la orina y forma cálculos renales, lo cual se debe a una baja solubilidad que la forma lactámica.¹³

2.2.3.4 Patología Clínica

La excreción neta del ácido úrico total en personas sanas es en promedio de: 400 a 600 mg/24h. Muchos compuestos farmacológicos y naturales influyen en la absorción y en la secreción renal de urato de sodio. Por ejemplo, altas dosis de aspirina inhiben de manera competitiva tanto la excreción como la absorción de urato.

2.2.3.5 Hiperuricemia

Es el aumento de ácido úrico por arriba de los niveles normales y su aumento se debe principalmente a una alta ingesta de alimentos ricos en proteínas como las carnes, el alcohol, el consumo de algunos medicamentos (Anexo 4) y algunas enfermedades también pueden causar hiperuricemia como es el caso de la leucemia ya que hay un aumento del catabolismo purínico. También son numerosos los casos de hiperuricemia por trastornos genéticos del catabolismo debido a falta de enzimas específicas.

Una hiperuricemia puede producir afección renal (cálculos renales de ácido úrico) que desencadenaría en cólicos renales, con posible desarrollo de una insuficiencia renal a largo plazo.²⁵

La enfermedad asociada a hiperuricemia y concentraciones altas de urato es la GOTA, que se manifiesta como una alteración inflamatoria de forma aguda, con intensos dolores que afectan a las articulaciones de la mano y del pie así como a las articulaciones de la rodilla y codo. En los estadios avanzados aparecen los típicos depósitos de ácido úrico en las articulaciones, tendones, cartílagos y partes blandas (tofus).

Además de la determinación de la concentración de ácido úrico en suero, el examen del líquido articular es fundamental en el diagnóstico de artritis gotosa aguda. El líquido presenta un carácter marcadamente inflamatorio con abundante polimorfonucleares y presencia de cristales intra y extra celulares de urato monosódico, fáciles de identificar por su morfología de aguja y fuerte birrefringencia negativa cuando se observan al microscopio de luz polarizada con un compensador rojo de primer orden.

Una consecuencia directa de la hiperuricemia y de la resultante hiperuricuria gotosa es la acumulación intrarrenal de cristales de ácido úrico, con la formación de cálculos de urato en la pelvis renal y el úreter.

Existen dos tipos de nefropatía asociada a hiperuricemia, la nefropatía urática y la nefropatía por cristales de ácido úrico. La nefropatía urática se caracteriza por el depósito a nivel del tejido intersticial de cristales de urato monosódico monohidratado con la consiguiente reacción inflamatoria que estos provocan. Con frecuencia estos enfermos fallecen por insuficiencia renal progresiva. En la nefropatía por cristales de ácido úrico, la lesión renal se debe a la presencia de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores, pelvis o uréteres con bloqueo del flujo de orina.²⁰

2.2.3.6 Hipouricemia

Es la disminución de ácido úrico y la alta excreción de hipoxantina y xantina se relaciona con la deficiencia de la xantina oxidasa, debido a un defecto genético o a un daño hepático severo. En la deficiencia grave de xantina oxidasa los pacientes pueden mostrar xantinuria y litiasis xantínica.

Muchas veces la hipouricemia se presenta como un dato casual, puesto que los pacientes no sufren ningún síntoma, salvo el mayor riesgo de nefrolitiasis. Otros trastornos asociados a hipouricemia son: Síndrome de Fanconi, enfermedad de Wilson, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Hartnup. No se necesita tratamiento, salvo la ingestión generosa de líquidos para prevenir los cálculos renales. Los preparados alcalinos y el alopurinol se han utilizado para evitar la litiasis cuando no basta con la administración de líquidos.²⁶

2.2.4 Hipertensión arterial (HTA)

La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales;²⁷ es una enfermedad controlable, de etiología múltiple, que disminuye la calidad y la expectativa de vida.²⁸

Tanto el Séptimo Informe del Joint National Committee (JNCVII) de 2003 como el Informe de la OMS del mismo año consideran como límites de la normalidad una Presión Arterial Sistólica (PAS) de 140 mmHg o superior y/o una Presión Arterial diastólica (PAD) de 90 mmHg o superior, en personas no tratadas con fármacos antihipertensivos.²⁷

La HTA es un síndrome que incluye no solo la elevación de las cifras de la presión arterial, tomada con una técnica adecuada, sino los factores de riesgo cardiovascular modificables o prevenibles y no modificables; los primeros abarcan los metabólicos (dislipidemia, diabetes y obesidad), los hábitos (consumo de cigarrillo, sedentarismo, dieta, estrés) y, actualmente, se considera la hipertrofia ventricular izquierda; los segundos (edad, género, grupo étnico, herencia). La hipertensión es una enfermedad silenciosa, lentamente progresiva, que se presenta en todas las edades con preferencia en personas entre los 30 y 50 años, por lo general asintomática que después de 10 a 20 años ocasiona daños significativos en órgano blanco.

El riñón participa en la regulación de la presión arterial, y es culpable y víctima a la vez de la hipertensión. La hipertensión puede tener una repercusión mayor en un riñón que sufra riesgo de insuficiencia renal.

Las pequeñas arterias del riñón se esclerosan poco a poco y pueden atascarse. El débito de filtración disminuye. Este déficit de la función renal se agrava cuando a la hipertensión se le añade un problema diabético.²⁹

2.2.4.1 Clasificación de la HTA

De acuerdo a informes por parte del Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), agrupó en 1993 la HTA en cuatro niveles o categorías tomando en consideración tanto la presión arterial diastólica (PAD) como la presión arterial sistólica (PAS).³⁰ (Anexo 5). Mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) distingue tres categorías: ligera, moderada y severa, (Anexo 6).³¹

Desde el punto de vista etiopatogénico también se puede clasificar la hipertensión arterial en dos grandes grupos: una hipertensión esencial, que engloba el 90-95% de todos los pacientes, y en la que no se llega a encontrar una causa, y otra denominada hipertensión arterial secundaria, que representa el 5-10% y en la que sí podemos determinarla; a menor edad, mayor probabilidad de que la HTA sea secundaria.²⁷

2.2.4.2 Prevención primaria y tratamiento no farmacológico

Las medidas no farmacológicas son aplicables a la población general, como prevención primaria, y a población hipertensa como parte inicial y fundamental del tratamiento. Estas incluyen.³²⁻³³

- Mantener un índice de masa corporal adecuado.
- Limitar la ingesta de alcohol
- Moderar el consumo de sal en la dieta, especialmente en ancianos y diabéticos.
- Alto consumo de fruta y verduras frescas, de alto contenido en potasio.
- Mantener ingesta adecuada de magnesio y calcio.
- Control de las dislipidemias. Suprimir el tabaco.
- Control del estrés.

2.2.4.3 Tratamiento farmacológico

Se mantiene la consideración de que solo hay 5 grupos farmacológicos válidos para el inicio o mantenimiento del tratamiento: diuréticos (tiazidas, clortalidona e indapamida), betabloqueantes, antagonistas del calcio, Inhibidores de la ECA y ARA II (I A).³⁴

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la HTA se han ampliado a un total de 56 agentes individuales, con 29 combinaciones diferentes de fármacos,

considerándose adecuado el uso de estas combinaciones que permiten con frecuencia un mejor control de la tensión arterial con dosis más bajas y menos efectos secundarios. Así, se admiten como tratamiento inicial de la HTA el uso combinado de betabloqueantes y diuréticos, y de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAs) y diuréticos. Otras combinaciones usadas son antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) y diuréticos, antagonistas del calcio e IECAs, dos diuréticos e inhibidores adrenérgicos centrales o periféricos con diuréticos.³⁰

Los fármacos disminuyen la presión mediante efectos sobre la resistencia periférica, el gasto cardíaco o ambos. Este último puede reducirse por medio de medicamentos que inhiben la contractibilidad miocárdica o disminuyen la presión de llenado ventricular. En la mayor parte de los pacientes, el fármaco inicial debe administrarse a bajas dosis, aumentándolas gradualmente hasta la dosis máxima recomendable, de acuerdo con la respuesta clínica del enfermo.³⁵

2.2.5 Clasificación de los antihipertensivos

Los antihipertensivos pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción (Anexo 7). Para el tratamiento de la hipertensión arterial, existen siguientes grupos terapéuticos:³⁵

- Diuréticos
- β -bloqueadores
- α -bloqueadores,
- Bloqueadores $\alpha+\beta$
- IECA
- Antagonistas o bloqueadores de los canales de calcio y
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Todos los antihipertensivos actúan en sitios de control anatómico como arteriolas, vénulas, corazón, riñón y producen efectos al interior de los mecanismos normales de regulación de la presión arterial en sus sitios anatómicos.³⁶

Los diuréticos son los primeros medicamentos de elección en la hipertensión arterial, ya que aumentan la eliminación de orina y sal del organismo, lo que sirve para bajar la presión arterial. Esto se debe a la eliminación del líquido y

a la disminución de la resistencia del flujo sanguíneo de los vasos del organismo.³⁵ La acción antihipertensiva de los diuréticos potencia la de otros agentes específicamente hipotensores, como los de alcaloides de la rawolfia, hidralacina, metildopa y las drogas simpaticopléjicas y bloqueantes, hasta el punto de reducir en casi un 50% las dosis necesarias de estos fármacos antihipertensivos y se ejerce también mediante la disminución directa del volumen sanguíneo. La acción hipotensora de los principales diuréticos, como las tiazidas, los de asa y los economizadores de potasio, es dependiente de su potencia para la eliminación de sales y agua, por lo que las dosis correspondientes de todos poseen la misma acción antihipertensiva. En los economizadores de potasio incluye la espironolactona, el triamtereno y la amilorida.³⁷

Los simpaticolíticos en pacientes con hipertensión moderada a grave, es eficaz un tratamiento que incluya un agente para la inhibición de la función del sistema nervioso simpático. Los agentes simpaticolíticos que actúen centralmente son la metildopa, clonidina, guanabenz, guanfecina, las cuales reducen la actividad simpática desde los centros vasopresores en el tallo encefálico, pero permiten a estos centros retener su sensibilidad para control del barorreceptor.³⁵ Los agentes bloqueadores ganglionares, en cambio, inhiben la liberación de la noradrenalina que se produce cuando un potencial de acción neuronal alcanza las terminaciones nerviosas simpáticas, estos medicamentos disminuyen la PA al impedir la liberación fisiológica normal de noradrenalina de las neuronas simpáticas posganglionares.³⁶

Los fármacos vasodilatadores producen, por distintos mecanismos, relajación del músculo liso, su empleo está indicado en el fallo cardíaco, disminución de gasto cardíaco, es decir, en el tratamiento de la hipertensión arterial.³⁵ Los vasodilatadores se clasifican en: arteriales: hidralazina, aminoxidil, diasóxido, fenoldopam (efecto predominante arterial), venosos: nitroprusiato (efecto venoso) y mixtos (efecto equilibrado sobre el sistema arterial y venoso). Los vasodilatadores hacen lo contrario a los vasoconstrictores, relajan el músculo liso de las paredes arteriales, expandiendo e incrementando el calibre de los vasos sanguíneos dando como resultado la presión arterial baja.³⁶

Los alfa bloqueadores son derivados de la imidazolina, algunos con acción simpaticomimética suave y son capaces de reducir ligeramente la presión arterial,

aumentar la frecuencia cardiaca, pero de manera inestable por lo que no son de uso habitual en el tratamiento de los hipertensos.³⁰

Los bloqueadores betaadrenérgicos son derivados análogos del isoprotenerol que actúan por competencia a nivel de los receptores adrenérgicos beta; incluyen el propranolol, aprenolol, el pindolol y el atenolol.³⁷ Los betabloqueantes junto con los diuréticos, se consideran fármacos de primera elección para el tratamiento de la HTA.³⁰

Los antagonistas de calcio son sustancias sintéticas ampliamente usadas, con un buen perfil de eficacia/tolerancia.³⁰ Tanto el verapamilo como el nifedipino tiene una intensa acción vasodilatadora coronaria relacionada con su inhibición sobre el metabolismo del calcio y de la contractilidad de la musculatura lisa vascular.³⁷

Los inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA), se utilizan para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva y la hipertensión arterial, además se administran tras un ataque cardiaco, debido a que algunos estudios demuestran que estos medicamentos pueden limitar el daño sufrido por el músculo cardiaco. Como ejemplos citemos al captopril y el enalapril, ambos se utilizan en el tratamiento de la HTA y se ha observado que son beneficiosos en el fallo cardiaco leve, moderado y severo. El mecanismo y sitios de acción de los inhibidores de la ECA es a partir de la corteza renal la cual se estimula por una PA renal disminuida dando como resultado una estimulación neuronal simpática y la liberación de sodio reducida o un aumento de concentración de sodio en los túbulos distales renales. La renina actúa sobre el angiotensinógeno para desdoblar el decapeptido inactivo angiotensina I; la angiotensina I es luego transformada principalmente por la ECA endotelial en los pulmones, en el octapeptido vasoconstrictor arterial angiotensina II, que a su vez es transformada en la glándula suprarrenal en angiotensina III. La angiotensina II tiene actividad vasoconstrictora y retenedora de sodio, tanto como la angiotensina II y estimula la liberación de aldosterona.³⁵

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARang II), incluyen al losartán, valsartán, irbesartán, bloquean de forma competitiva y selectiva los receptores AT1 (inhibiendo la acción de la angiotensina II), presentando una acción antihipertensiva gradual e independiente de la edad o el género del paciente, que se acompaña de una regresión de la hipertrofia cardíaca y del remodelado vascular.³⁵

III. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Lugar de ejecución

El presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital Nivel II “EsSalud”- Ayacucho para la obtención de muestras, la determinación y el procesamiento de las muestras se llevó a cabo en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

3.2 Población y muestra.

Población muestral: La población está constituida por todos los pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II “EsSalud”, distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga.

Muestra: La muestra está constituida por 153 pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II “EsSalud”, distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga; que consumen antihipertensivos.

Criterio de inclusión: Población de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y que tienen un tratamiento con antihipertensivos.

Criterio de exclusión: Se excluye del estudio aquellos pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y además presentes otras enfermedades asociadas.

3.3 METODOLOGÍA Y RECOLECCIÓN DE DATOS

3.3.1 Materiales, Equipos y Reactivos:

Materiales: Tubos de ensayo, pipetas, gradillas, papel tissue, micropipetas, puntas de plástico, agujas, algodón, vacutainers, guantes quirúrgicos, cubetas espectrofotométricas.

Equipos: Baño maría, espectrofotómetro, centrífuga,

Reactivos: Agua purificada, alcohol, kits de creatinina, kits de ácido úrico.

3.3.2 Recolección de muestras:

Para tomar la muestra biológica se procedió a extraer la sangre de la cara anterior del antebrazo de las venas mediana basilica y radial. Se aplicó un torniquete unos 5 cm por encima del sitio escogido, efectuando un lazo, fácil de desatar. Se palpó la vena distendida y se desinfectó la zona con una torunda empapada de alcohol. Se aproximó la aguja a la vena con el bisel hacia arriba, en un ángulo de 30 a 45°. Apenas la aguja penetró en la luz venosa empezó a salir la sangre hacia el tubo. Se retiró el torniquete, sin mover la aguja. Colocamos sobre la aguja (aún introducida), la torunda con alcohol y al mismo tiempo que se retiró la aguja se aplicó firmemente la torunda y se mantuvo presionando la vena. Luego se colocó una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción ⁽⁴⁾.

Posteriormente la muestra obtenida se trasladó hacia el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, para centrifugar y separar el suero del coágulo para procesar la muestra.

3.3.3 Cuantificación de Creatinina ²¹.

Se determinó según el método enzimático colorimétrico de laboratorio Wiener Lab.

a) Principio del método: la creatinina reacciona con el picrato alcalino (reacción de Jaffe) produciendo un cromógeno rojo. La velocidad de esta reacción bajo condiciones controladas, es una medida de la concentración de creatinina de la muestra puesto que se comporta como una reacción cinética de primer orden para la creatinina. Por otra parte, se ha demostrado que los cromógenos no-creatinina que interfieren en la mayor parte de las técnicas convencionales, reaccionan

dentro de los 30 segundos de iniciada la reacción. De manera que entre los 30 segundos y los 5 minutos posteriores al inicio de la reacción, el incremento del color se debe exclusivamente a la creatinina.

b) Procedimiento: en dos tubos o cubetas espectrofotométricas marcadas S (Standar) y D (Desconocido), colocar:

		S	D
Reactivo de trabajo	de	1,2mL	1,2mL
Estándar		0,2mL	---
Muestra		---	0,2mL

Mezclar inmediatamente, iniciando al mismo tiempo el cronómetro y proseguir la incubación en baño de agua a 25°C. Leer en el espectrofotómetro llevando el aparato a cero con agua destilada. A los 30 segundos exactos medir la absorbancia (S₁ y D₁) y continuar la incubación. Medir nuevamente la absorbancia (S₂ y D₂) a los 5 minutos (4 minutos 30 segundos después de la primera lectura). El reactivo de trabajo se obtiene a partir de la mezcla de 4 partes de reactivo A y un parte de reactivo B.

c) Cálculos de los resultados

Creatinina en suero (mg/L) = (D₂ - D₁) x factor

$$f = \frac{20mg/L}{S_2 - S_1}$$

3.3.4 Cuantificación de Ácido Úrico⁽²⁴⁾

Se determinará según el método enzimático colorimétrico trinder. Punto final.

a) Principio del método:

Determinación enzimática de ácido úrico según las siguientes reacciones:



EHSPT= N- Etil- N-(2 –Hi droxi-3- sulfopropil) m toluidina

4– AAP= 4- aminoantipirina

b) Procedimiento: en tres tubos marcados B (Blanco), C (Calibración) y P(Prueba) colocar:

	B	C	D
Reactivo R	200 µL	200 µL	200 µL
Agua destilada	5 µL	-----	-----
Estándar	-----	5 µL	-----
Muestra	-----	-----	5 µL

Mezclar y leer la absorbancia (A) después de 325 segundos de incubación a una longitud de onda de 550 nm y una temperatura de 37°C. Leer contra blanco reactivo.

c) Cálculo de los resultados

$$\text{Ácido úrico en suero (mg/dL)} = \frac{\text{Amuestra}}{\text{A standar}} \times n$$

Dónde:

n = concentración del estándar

Factor de conversión:

mg/dL x 59,48 = µmol/L

mg/dL x 0,059 = mmol/L

mg/dL x 10 = mg/L

3.4 DISEÑO EXPERIMENTAL

Tipo de Investigación

- Descriptiva³⁸

Diseño de investigación

El diseño a emplear es transeccional correlacional/causal

GX ——— O₁
GX ——— O₂

Dónde:

G= Grupo de personas hipertensas

X= Consumo de antihipertensivos

O₁= Niveles de creatinina

O₂= Niveles de ácido úrico

3.5 ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados obtenidos en el laboratorio fueron introducidos en el programa SPSS versión 21.0 y por ser variables ordinales con números de categorías idénticas, empleamos el coeficiente Tau-b de Kendall.

V. RESULTADOS

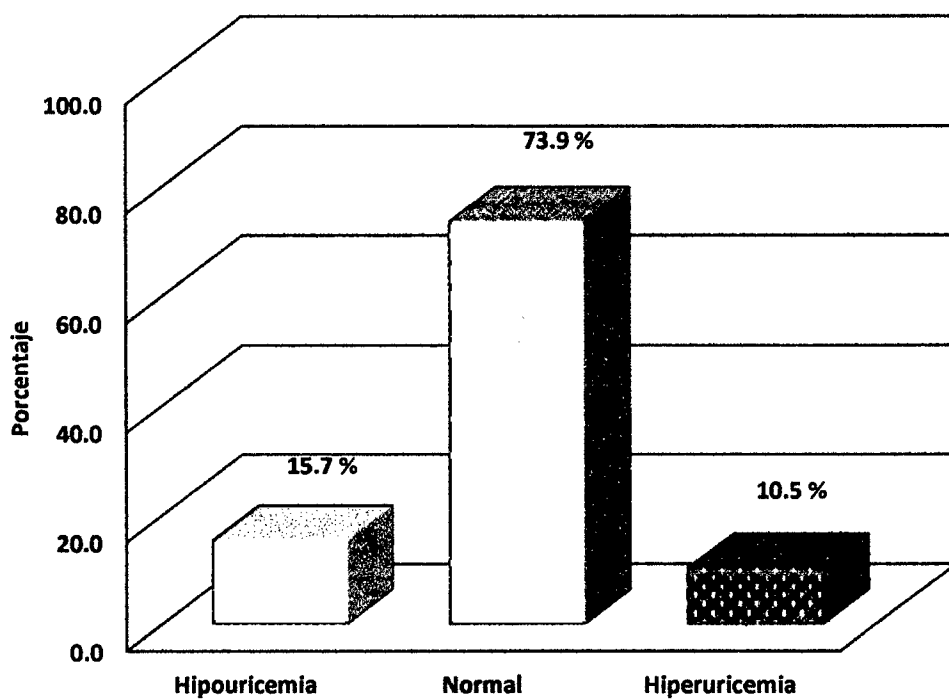


Figura 01: Porcentaje de los valores de referencia de ácido úrico en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

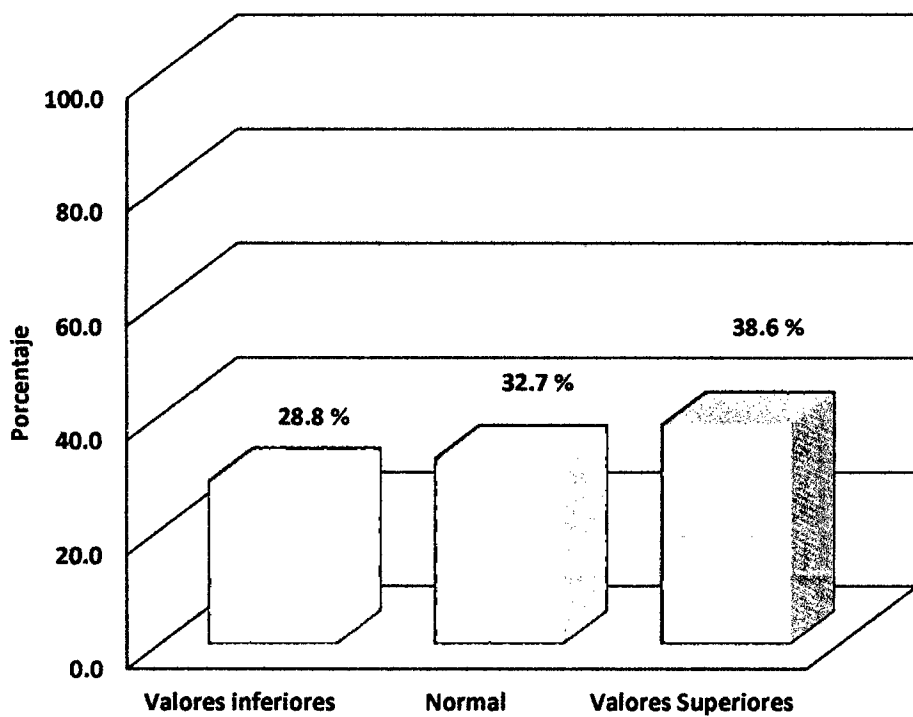


Figura 02: Porcentaje de los valores de referencia de creatinina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Tabla 01: Porcentaje de los valores de referencia de ácido úrico en pacientes ambulatorios con terapia farmacológica antihipertensiva en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Ácido úrico (mg/dL)	Terapia Farmacológica							
	1		2		3		Total	
	Medicament o		Medicamentos		Medicamentos			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hipouricemia	6	3,92	14	9,2	4	2,6	24	15,7
Normal	26	16,99	55	35,9	32	20,9	113	73,9
Hiperuricemia	6	3,92	6	3,9	4	2,6	16	10,5
Total	38	24,84	75	49,0	40	26,1	153	100,0

Tabla 02: Porcentaje de los valores de referencia de creatinina en pacientes ambulatorios con terapia farmacológica antihipertensiva en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Creatinina (g/L)	Terapia Farmacológica							
	1		2		3		Total	
	Medicamento	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	Medicamentos	N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%
Valores Inferiores	13	8,50	23	15,0	8	5,2	44	28,8
Normal	11	7,19	26	17,0	13	8,5	50	32,7
Valores Superiores	14	9,15	26	17,0	19	12,4	59	38,6
Total	38	24,84	75	49,0	40	26,1	153	100,0

Tabla 03: Prueba de Tau-b de Kendall ($p < 0,05$) para correlacionar los valores de referencia de ácido úrico con la terapia farmacológica antihipertensiva de los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

	Estadígrafo	Valor	Sig.
Ordinal por Ordinal	Kendall's tau-b	0,005	0,943
N de casos válidos		153	

Tabla 04: Prueba de Tau-b de Kendall ($p < 0,05$) para correlacionar los valores de referencia de creatinina con la terapia farmacológica antihipertensiva de los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

	Estadígrafo	Valor	Sig.
Ordinal por Ordinal	Kendall's tau-b	0,098	0,176
N de casos válidos		153	

V. DISCUSIÓN

La muestra estuvo constituida por 153 pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial, quienes seguían tratamiento antihipertensivo en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II “EsSalud” del distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. Para determinar el tamaño de muestra requerida se utilizó la fórmula establecida para calcular el tamaño de una población finita, tomando en consideración los criterios de inclusión y exclusión.

Se extrajo muestras de sangre a los pacientes siguiendo la técnica propuesta por Rodas et al.⁴, y para la cuantificación de Creatinina se utilizó el método enzimático colorimétrico de laboratorio Wiener Lab y del Ácido úrico según el método enzimático colorimétrico trinder. Punto final.^{21.24} Las muestras biológicas fueron procesadas en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Los valores normales de ácido úrico en suero en varones son 3,5 – 7,2mg/dL, y en mujeres 2,6 – 6,0 mg/dL, se considera hiperuricemia cuando los valores están por encima de los niveles normales e hipouricemia cuando los valores están por debajo de los niveles normales.²⁴ En la figura 01 observamos que el 73,9 % de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial tienen valores normales de ácido úrico, el 15,7 % de los pacientes evaluados se encuentra por debajo y el 10,5 % por encima de los niveles normales. Los valores de ácido úrico

han estado relacionados con el aumento de la presión arterial como la manifiesta Sundström et al.⁴⁰, al realizar un estudio de la relación entre el ácido úrico, la incidencia de la Hipertensión Arterial (HTA) y la progresión de Presión Arterial (PA) donde un 13,8 % de los pacientes de desarrolla HTA y un 36,1 % experimentaron progresión a un mayor nivel de PA. Graysonet al.⁴¹ manifiesta por cada aumento de 1 mg/dL en el nivel de ácido úrico, el riesgo relativo acumulado fue de 1,13 en la incidencia de HTA. Muchos estudios expresan que los pacientes hipertensos y no hipertensos con ácido úrico elevado muestran una mayor incidencia de daño a órganos blanco como hipertrofia ventricular izquierda, engrosamiento de carótidas en el ultrasonido y albuminuria, por tanto el 10,5 % de la población en estudio puede presentar la incidencia anteriormente descrita.

Los valores normales de creatinina en suero en varones son 7- 13 mg/L y en mujeres 6 – 11 mg/L. En la figura 2 observamos que el 38,6% de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial tienen valores superiores a los normales, el 32,7% se encuentran con valores normales y el 28,8 % están por debajo de los valores normales. Los valores de la creatinina han estado relacionados con la hipertensión arterial, como lo manifiesta Schillari et al.,⁴² donde observa una estrecha relación entre los niveles de creatinina plasmática y la morbilidad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial no complicada, así mismo observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares con valores de creatinina plasmática $\geq 1,17$ mg/dl en varones y 0,95mg/dl en mujeres, valores muy claramente inferiores a los utilizados habitualmente como diagnóstico de insuficiencia renal ligera. Mori⁴³ realizó un estudio para determinar el incremento de creatinina en el tratamiento de la hipertensión arterial, de un grupo 7 pacientes presentaron incremento menores a un 30% de los valores normales de creatinina y 6 tuvieron incrementos mayores al 30%, en la mayoría de los casos no se produjo un cambio de terapia se mantuvo controlada la presión arterial y posteriormente la creatinina regresó a sus niveles basales. Este estudio demuestra que los valores de creatinina aumentan por más que se controle la presión arterial con los antihipertensivos.

En la tabla 1 se percibe que el 49% de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial fueron tratados con doble terapia, el 26,1% con triple terapia y el 24,84% con un medicamento; el 73,9% del total de pacientes poseen valores normales de ácido úrico. Arocha et al.,⁴⁴ en su investigación de las Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular señala que el

tratamiento de la hipertensión arterial en presencia de hiperuricemia no debe realizarse con los medicamentos disponibles para reducir el ácido úrico, en razón de su perfil de seguridad y porque tampoco existen estudios controlados que demuestren un beneficio consistente. Como existe una amplia diversidad de fármacos antihipertensivos, algunos de ellos con propiedades uricosúricas como el losartán y los bloqueadores del canal de calcio de la familia de las dihidropiridinas, es preferible corregirlo con el manejo directo de la hipertensión arterial. Por lo expuesto podemos afirmar que el 73,9% de los pacientes tratados con antihipertensivos tienen valores normales de ácido úrico porque el 82,34% (Anexo 1) de los pacientes en estudio fueron tratados con los Antagonistas Receptores de la Angiotensina II (valsartán, losartán).

En la tabla 2 se contempla que el 49% de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial fueron tratados con doble terapia, el 26,1% con triple terapia y el 24,84% solo con un medicamento; el 38,6% del total de pacientes poseen valores superiores de creatinina. Heras et al ⁽⁴⁵⁾ en su estudio científico de la repercusión sobre la función renal de los fármacos antihipertensivos utilizados en ancianos con hipertensión arterial esencial refieren que, los diuréticos ampliamente utilizados en los ancianos producen alteraciones en la función renal, con elevación de creatinina. Por lo tanto se puede afirmar que el 38,6% de los pacientes tienen valores superiores de creatinina por el uso de diuréticos tiazídicos, en un 26,8% (Anexo 2).

Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 21; por ser variables ordinales con números de categorías idénticas, empleamos el coeficiente Tau-b de Kendall. En la tabla 3 observamos un valor de significancia de $p=0,943$ que nos indica que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las variables. Por tanto se acepta la hipótesis nula, es decir que no existe incremento en los niveles de ácido úrico sérico en pacientes tratados con antihipertensivos. Asimismo se presenta un valor de tau- b de Kendall 0,005 lo cual indica que se encuentra en un rango de muy baja correlación.

En la tabla 4 observamos un valor de significancia de $p=0,176$ que nos indica que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las variables. Por tanto se acepta la hipótesis nula, es decir que no existe incremento en los niveles de creatinina sérica en pacientes tratados con antihipertensivos. Asimismo se

presenta un valor de tau- b de Kendall 0,098 lo cual indica que se encuentra en un rango de muy baja correlación.

VI. CONCLUSIONES

- 1. Se determinó los niveles de ácido úrico sérico en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.**
- 2. Se determinó los niveles de creatinina sérica en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.**
- 3. Se relacionó los niveles de ácido úrico y creatinina con el uso de antihipertensivos.**

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar investigaciones en el que se debe hacer una evaluación más rigurosa de los niveles de ácido úrico en pacientes que sufren hipertensión arterial y que están sometidos a tratamiento para poder diagnosticar posibles enfermedades.
2. En investigaciones futuras realizar evaluaciones por etapas para poder constatar el buen funcionamiento de los riñones de este tipo de pacientes.
3. Se sugiere que se fomente charlas acerca del buen uso del tratamiento de los medicamentos antihipertensivos y de la alimentación que deben de tener los pacientes hipertensos para evitar enfermedades con riesgo cardiovascular ya que son más propensos a sufrir graves daños en su salud.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Sánchez M. Conducta ante una crisis hipertensiva. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. 3ª ed. Barcelona. Ed. Médica Jims S.L. revisada. 2002: 381-91.
2. Cordero P y Verdugo L. Apuntes de Bioquímica Humana Metabolismo Intermedio. 1ª ed. Ecuador: Impreso Universidad de Cuenca Facultad de Ciencias Médicas; 2006.
3. Gomez J, Buztinsa E, Huarachi A. "Valores de referencias de algunas pruebas bioquímicas y hematológicas en personas adultas sanas del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú 2001 [monografía en internet] México: 2012 [acceso 16 de agosto]; disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt031f.pdf>.
4. Rodas J, Yunga J y Zambrano M. "Valores Séricos de Urea, Creatinina ácido úrico en personas de 23 a 42 años de la ciudad de Cuenca - Ecuador", 2009-2010. [tesis] Ecuador: Facultad de Ciencias médicas, Universidad de Cuenca; 2010. disponible en:
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/3860/1/TECL07.pdf>
5. Arguelles J, Barja M y cols. "Valores de Referencia de Urea Creatinina y aclaramiento de Creatinina en Niños y Adolescentes" disponible en: www.una.ag.cr/mnsalud/documents/Lacreatinasa_y_urea_rivaspdf
6. Lopez – Rosado et al. Concentraciones de ácido úrico e hiperuricemia en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Revista de medicina de la Universidad los Andes [revista on-line] 2009 [acceso 18 de octubre de 2015]; 65-70(18). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/45108283_Concentraciones_de_acido_rico_e_hiperuricemia_en_pacientes_con_hipertensin_arterial_sistmica
7. Determinación de la concentración de ácido úrico en suero sanguíneo en gestantes que acuden al consultorio gineco – obstetricia del Hospital de apoyo de Huamanga. [Tesis para optar el título profesional de obstetra]. Ayacucho: UNSCH; 1992.
8. Tellez M. Nutrición Clínica. 2ª ed. México: "El manual moderno"; 2014.

9. Moreno B, Cargallo F, López M. Diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas. 1ª ed. España: Díaz de Santos; 2000.
10. Gonzales T, Mallafré J. Nefrología conceptos básicos en atención primaria. 1ª ed. España: Marge médica books; 2009.
11. Harper A. Manual de Bioquímica Fisiológica. 17ª ed. España: "El Manual Moderno"; 2007
12. Guyton A. Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. España: McGraw Hill Interamericana; 2001.
13. Montgomery R y cols. Bioquímica Casos y Texto. 6ª ed. España: Diorki servicios integrales; 1998
14. Uribe J, Flores F. Fundamentos de cirugía Urología. 3ª ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 2006.
15. Ángel G, Ángel M. Interpretación Clínica de laboratorio. 7ª ed. Colombia: Médica Internacional; 2006.
16. Avendaño H y Cols. Nefrología Clínica. 3ª ed. Argentina: Médica Panamericana, 2003. Pág.121.
17. Wiener laboratorios. Creatinina: para la determinación de creatinina. Rosario: Wiener Laboratorios; 2000.
18. Beers M, Berkow R. El Manual Merck 10ª ed. España: Harcourt S.A; 1999.
19. Mark H y cols. El Manual Merck. 11ª ed. España: Gea consultorian; 2003
20. Díaz J, Fernández T, Paredes F. Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica. España. Díaz de Santos; 1997.
21. Laguna J, Piña E. Bioquímica. 2ª ed. México: Fournier S.A; 1967.
22. Harper A. Manual de Bioquímica Fisiológica. 7ª ed. México F.D. El Manual Moderno S.A; 1980.
23. Murray M, Granner R. Bioquímica de Harper. 16ª ed. México F.D. El Manual Moderno S.A; 2004.
24. ELITech Clinical Systems. Uric Acid Mono SL. Francia: ELITech Clinical Systems SAS; 2013.

25. Morrison T. Laboratorio Clínico y Pruebas de Diagnóstico. 1ª ed. México D.F. El Manual Moderno S.A; 1999.
26. Hamilton H, Rose M. Diagnóstico Clínico. 1ª ed. México D.F. Interamericana S.A; 1985.
27. Molina Díaz R, Guija Villa E, Ortega Marlasca M, García Matarín L, Gonzales Delgado A, Alguacil Cubero P et al. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria. [monografía en internet]. Andalucía: Sociedad Andaluza de Medicina de Familia; 2006 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
28. Sociedad Argentina de cardiología. Consenso de hipertensión arterial. Revista Argentina de Cardiología [revista on-line] 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]; 81(2). Disponible en:
<http://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2014/04/Consenso-de-Hipertension-Arterial.pdf>
29. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica: Hipertensión arterial primaria (HTA). [monografía en internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias; 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en:
http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/GuiasPDFRecursos/HTA/GPC_Prof_Sal_HTA.pdf
30. Reverte Cejudo D, Moreno Palomares J, Ferreira Pasos E. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. Sistema Nacional de Salud [revista on-line] 1998 [acceso 14 de agosto de 2015]; 22(4). Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/hta.pdf>
31. Séptimo Reporte del comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. 2003. JAMA. 1206-52
32. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. 2008. 1-16
33. Caja Costarricense de Seguro social. Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. [monografía en internet]. Costa Rica: Seguro social Costa Rica. 2009 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en:<http://www.binasss.sa.cr/libros/hipertension09.pdf>

34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. [Monografía en internet]. Europa: *Journal of Hypertension* 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf>
35. Goodman & Gilman. *In the pharmacological basic of therapeutics*. 11^{va} ed. United States of America: McGraw Hill Interamericana; 2003.
36. Katzung B G. *Farmacología básica y clínica*. 8^{va} ed. México: El manual moderno; 2002
37. Defillo B. *Farmacología médica: drogas esenciales para el aparato cardiovascular y respiratorio*. Santo Domingo: Instituto Tecnológico de Santo Domingo; 1984.
38. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. *Metodología de la investigación*. 1^a ed. México: Interamericana McGrawHill; 1997.
39. Esparza N, García V. Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico. [revista on-line] 2011 [acceso 07 de diciembre de 2015]; 22(4). Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>
40. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005;45:28-33.
41. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:102-110 Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20344/full>
42. Schillari G, Rebaldi G, Verdecchig P. Creatinina plasmática normal – alta como predictor de riesgo cardiovascular en hipertensión arterial. [revista on line] 2001 [acceso 07 de diciembre de 2015]; 161(886-91). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-creatinina-plasmatica-normal-alta-como-predictor-13028820>

- 43.** Mori C. Incrementos de Creatinina complicando el tratamiento de la hipertensión arterial. Programa Maxisalud Hipertensión Pacífico del Hospital José Casimiro Ulloa.[revista on line] 2010 [acceso 07 de diciembre de 2015]; 110(1-2). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v32_n3/pdf/a05.pdf
- 44.** Arocha et al. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. [revista on line] 2014[acceso 07 de diciembre de 2015]; 34(3):239-251. Disponible en: [http://svcardiologia.org/es/images/documents/Avance_Cardiologico/2014/articulos_N_34_vol3/08.%20Arocha%20J%20\(239-251\).pdf](http://svcardiologia.org/es/images/documents/Avance_Cardiologico/2014/articulos_N_34_vol3/08.%20Arocha%20J%20(239-251).pdf)
- 45.** Heras et al. Repercusión sobre la función renal de los fármacos antihipertensivos utilizados en ancianos con hipertensión arterial esenciales [revista on line] 2008[acceso 07 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-repercusion-sobre-funcion-renal-los-13126316>

IX. ANEXOS

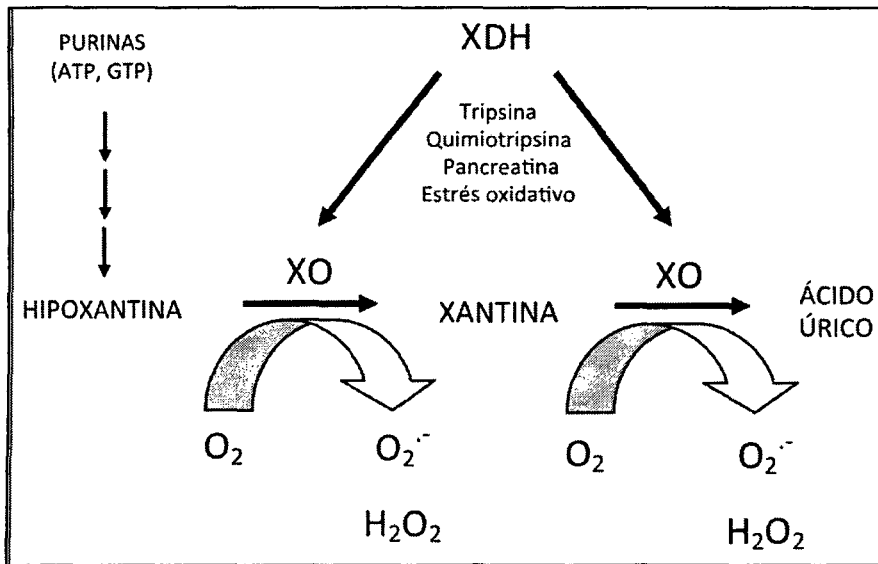
Anexo 01: Tratamiento empleado por los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

TRATAMIENTO	N	Porcentaje (%)
ARA II	18	11.76
IECA	22	14.38
ARA II O IECA II + Tiazidas	24	15.69
ARA II O IECA II + AAS	43	28.10
ARA II O IECA +Tiazidas +ASS	17	11.11
ARA II O IECA + Bca	9	5.88
ARA II O IECA+ Bca+ AAS	15	9.80
Otras combinaciones	5	3.27
TOTAL	153	100.00

Anexo 02: Porcentaje de empleo de medicamentos Antagonistas receptores de la Angiotensina II y de diuréticos Tiazídicos.

ARA II (%)	TIAZIDAS (%)
11.76	15.69
15.69	11.11
28.1	3.27
11.11	
5.88	
9.8	
82,34	30,07

Anexo 03: Metabolismo del Ácido úrico en humanos.



Anexo 04: Medicamentos que alteran los niveles de ácido úrico.

Ácido úrico	Medicamentos
↑ S y O	Citotóxico, fructosa (iv), teofilina, cafeína, antibióticos, antivirales
↓ S y O	Alopurinol o febuxostat
↑ S	Diuréticos
↑ O	Probenecid, vitamina B12, salicilatos, ácido ascórbico, estrógenos, sulfpirazona, extracto pancreático.
↓ O	Salicilatos, ciclosporina, levodopa, wafarina, metoxiflurano, etambutol, pirazinamida, ácido nicotínico.

Anexo 05: Clasificación de la HTA de acuerdo al Comité Nacional Conjunto Americano en Detección, Evaluación y Tratamiento de la HTA.

CATEGORÍA	PAS (mm Hg)	PAD (mm Hg)
NORMOTENSIÓN	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal alta	130- 139	85-89
HIPERTENSIÓN		
Estadio I (ligera)	140-159	90-99
Estadio II (moderada)	160- 179	100- 109
Estadio III (severa)	180 – 209	110 – 119
Estadio IV (muy severa)	< 210	<120
HTA sistólica aislada	< 140	< 90

Anexo 06: Clasificación de la HTA según los criterios de la OMS.

CATEGORÍA	PA DIASTÓLICA (mmHg)
Ligera	90 – 104
Moderada	105 – 114
Severa	<115

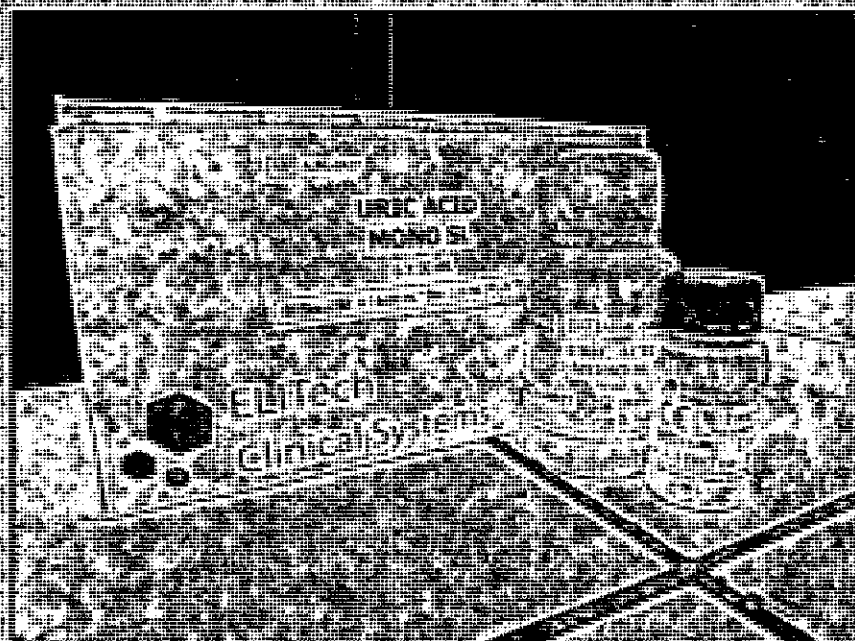
Anexo 07: Clasificación de los fármacos antihipertensivos según su sitio primario o mecanismo de acción.

FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS
<p>Diuréticos antihipertensivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tiazidas (tiazídicos) y fármacos relacionados (hidrociorotiazida, clortalidona) • Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrínico). • Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, tiamtereno, espironolactona),
<p>Simpaticolíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos de acción central (metildopa, clonidina, guanabenz, guanfecina). • Bloqueadores de neuronas adrenérgicas (guanadrel, recerpina). • Antagonistas β-adrenérgicos (propranolol, metoprolol y otros). • Antagonistas α-adrenérgicos (prazosina, terazosina, docxazonia, fenoxibenzamina, fentolamina). • Antagonistas adrenérgicos mixtos (labetalol, carvedilol).
<p>Vasodilatadores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arteriales (hidralazina, aminoxidil, diasoóxido, fenoldopam). • Arteriales y venosas(nitropusiato)
<p>Bloqueadores de canales de calcio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verapamil, diltiazem, nifedipina, nimodipina, felodipina, nicardipina, isradipina, amlodipina
<p>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Captopril, enalapril, lisinopril, quinaprilremipril, venazepril, fisinopril, moexipril, perindopril, trandolapril.
<p>Antagonistas de los receptores de la angiotensina II</p> <ul style="list-style-type: none"> • Losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, Telmisartán, olmersartán.

Anexo 08: Fotografía del kit de Creatinina de laboratorio Wienerlab



Anexo 09: Fotografía del kit de ácido úrico de laboratorio Elitech



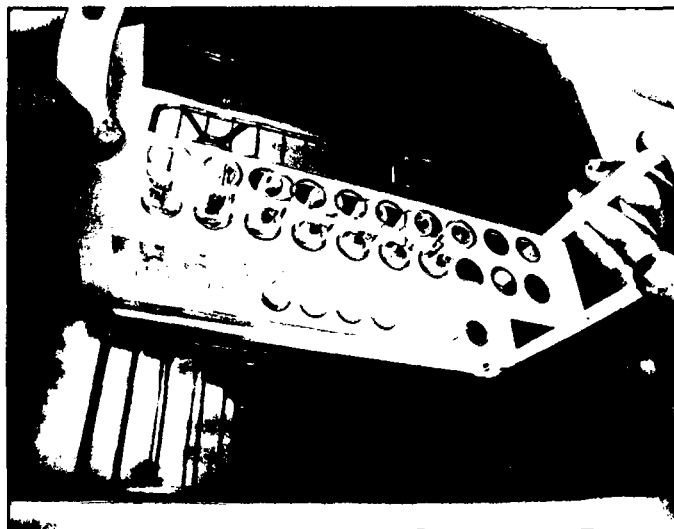
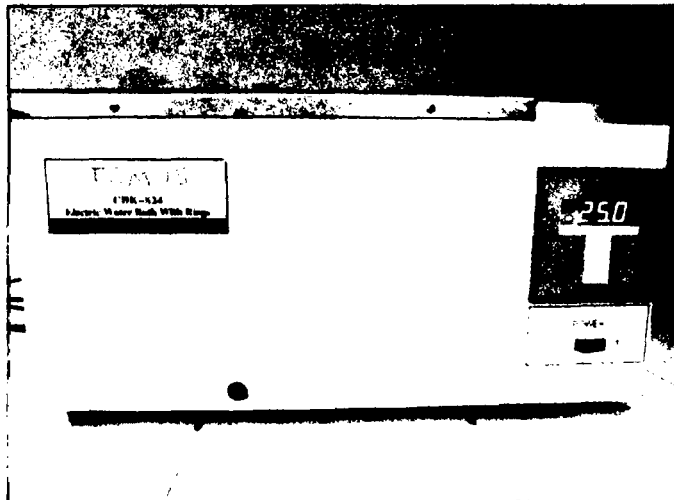
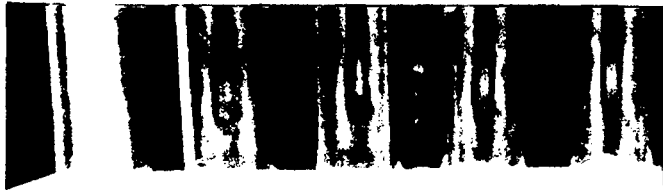
Anexo 10: Fotografía de la obtención de suero sanguíneo.



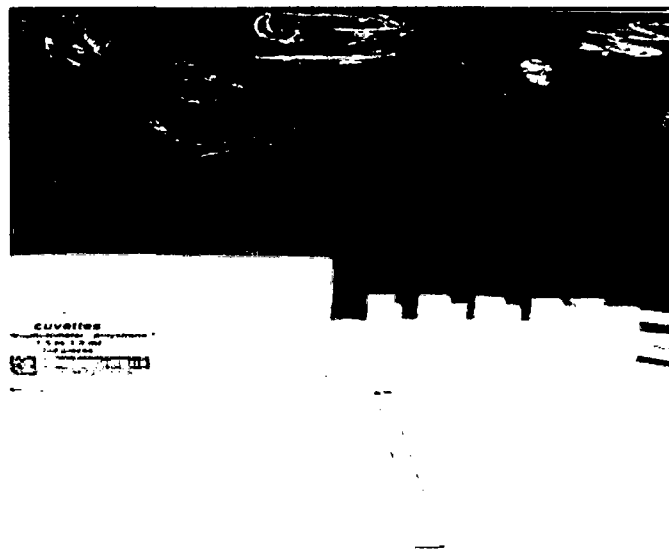
Anexo 11: Fotografía de la preparación de muestras de sangre y reactivos para la determinación de Creatinina



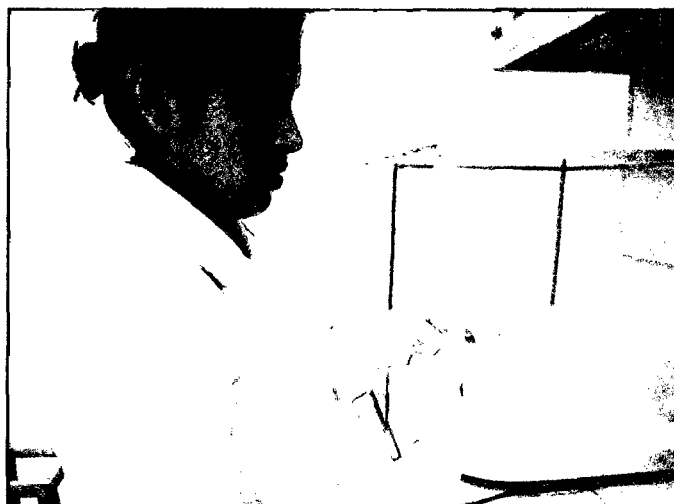
Anexo 12: Fotografía de la incubación y lectura en el espectrofotómetro



Anexo 13: Fotografía de la agitación de la muestra y reactivos.



Anexo 14: Fotografía de la lectura de las muestras en el espectrofotómetro



Anexo 15: Matriz de consistencia

TITULO: Niveles de Ácido úrico y Creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho 2015.

PERSONAL INVESTIGADOR: Edith Gloria JanampaOncebay

TITULO	PROBLEMA	OBJETIVOS	MARCO TEORICO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGIA
Evaluación de los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho 2015.	¿Cuál será el nivel de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho 2015?	<p>Objetivo General</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes Ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. <p>Objetivos Específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar los niveles de ácido úrico sérico en los pacientes Ambulatorios Diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos. • Determinar los niveles de creatinina sérica en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos • Relacionar los niveles de ácido úrico y creatinina con el uso de antihipertensivos. 	<p>Creatinina</p> <p>La creatinina es una molécula pequeña proveniente del catabolismo muscular, cuya concentración plasmática no se altera con la dieta ni con la actividad física, pero si varía con el sexo y con la edad, básicamente por la masa muscular. Se encuentra en la sangre, en la orina y en el músculo y sirve como parámetro para ver el funcionamiento renal, ya que en su mayoría se excreta por filtración glomerular. Su determinación en suero, así como la depuración de creatinina endógena constituyen parámetros importantes para el diagnóstico de diversas afecciones renales.¹⁵</p> <p>Ácido úrico²⁴</p> <p>El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre. Los nucleótidos púricos son degradados primero a xantina e hipoxantina como productos intermedios, oxidándose finalmente a ácido úrico por acción de enzima xantina oxidasa. La formación del ácido úrico tiene lugar mayoritariamente en el hígado, que al igual que la mucosa intestinal presenta una gran actividad xantina oxidasa.</p> <p>HTA</p> <p>La HTA se define como la elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales⁽²¹⁾; es una enfermedad controlable, de etiología múltiple, que disminuye la calidad y la expectativa de vida.²²</p>	<p>Hi: existe incremento en los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios tratados con antihipertensivo en los servicios de medicina en el Hospital nivel II EsSalud. Ayacucho 2015</p>	<p>Variable independiente Pacientes con hipertensión arterial.</p> <p>Indicador: uso de antihipertensivos</p> <p>Variable dependiente Niveles de ácido úrico y creatinina</p> <p>Indicador:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mg/L de creatinina en suero y • mg/dL de ácido úrico 	<p>Diseño experimental.</p> <p>TIPO DE INVESTIGACIÓN: Básica</p> <p>NIVEL DE INVESTIGACIÓN: Descriptivo</p> <p>MÉTODO: descriptivo</p> <p>MUESTREO</p> <p>Población: La población está constituida por todos los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II "EsSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga.</p> <p>Muestra: La muestra está constituida por 153 pacientes que consumen antihipertensivos.</p> <p>TÉCNICAS: observación</p> <p>Determinación de los niveles creatinina mediante el método enzimático, y de los niveles de ácido úrico mediante el método enzimático colorimétrico</p> <p>INSTRUMENTOS</p> <p>Equipos, materiales de laboratorios, reactivos y otros.</p> <p>Análisis Estadístico: Los resultados obtenidos en el laboratorio serán introducidos en el programa SPSS versión 21.0 y por ser variables ordinales con números de categorías idénticas, empleamos el coeficiente Tau-b de Kendall.</p>

Niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho – 2015

Edith Gloria Janampa Oncebay, Hugo Roberto Luna Molero
Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
Farmacia y Bioquímica UNSCH

RESUMEN

La presente investigación se realizó con el objetivo de evaluar los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial. La toma de muestras se obtuvo en el servicio de medicina general de EsSalud y su determinación en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. El tipo de investigación fue descriptivo. Para la determinación se utilizó el método enzimático colorimétrico. Se estudiaron a 153 pacientes en el que se observó que el 73,9 % tienen valores normales de ácido úrico y el 38,6% poseen valores superiores de creatinina. Los valores de la creatinina han estado relacionados con la hipertensión por lo que se demuestra que estos valores se aumentan por más que se controle la presión arterial con los antihipertensivos. Por otro lado el 73,9% de los pacientes tratados con antihipertensivos tienen valores normales de ácido úrico porque el 82,34% de los pacientes en estudio fueron tratados con los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (valsartán, losartán) y el 38,6% tienen valores superiores de creatinina por el consumo de diuréticos tiazídicos, en un 26,8%. En conclusión los valores de creatinina aumentan por más que se controle la presión arterial con los antihipertensivos.

Palabras clave: Hipertensión arterial, antihipertensivos, ácido úrico, creatinina, diuréticos.

ABSTRACT

This research was conducted to assess the levels of uric acid and serum creatinine in patients diagnosed with hypertension. Sampling was obtained in the general medicine service EsSalud and determination in the laboratories of the Vocational School of Pharmacy and Biochemistry of the National University of San Cristobal de Huamanga. The research was descriptive. Enzymatic colorimetric method was used for the determination. We studied 153 patients in which it was observed that 73.9% had normal uric acid and 38.6% have higher values of creatinine. Creatinine values have been related to hypertension so it is demonstrated that these values are increased by more than the blood pressure is controlled with antihypertensive. On the other hand 73.9% of patients treated with antihypertensives have normal uric acid because 82.34% of patients in the study were treated with Receptor Antagonists Angiotensin II (valsartan, losartan) and 38.6% had creatinine values higher consumption of thiazide diuretics, 26.8%. In conclusion creatinine values increase by more than the blood pressure is controlled with antihypertensive.

Keywords: Arterial hypertension, antihypertensive, uric acid, creatinine, diuretics.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Hipertensión Arterial (HTA) constituye el primer riesgo de muerte en la mujer y el segundo para los varones en el mundo occidental. Se estima que el 50% de las enfermedades cardiovasculares (ECV) se puede atribuir a la elevación de la presión arterial (PA), siendo el principal riesgo de ictus e insuficiencia cardíaca.¹

Las causas de hiperuricemia en el humano han sido atribuidas tanto a disminución de la excreción como al incremento en la producción de ácido úrico. Se ha documentado la disminución de la depuración de ácido úrico, reflejado por alteración de la función tubular, mientras que algunas investigaciones han propuesto que la alteración del metabolismo de las purinas en los diferentes sistemas puede ser la posible explicación a la sobreproducción de ácido úrico. Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en los hipertensos son los siguientes: reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato, isquemia local microvascular, aumento de producción de lactato por la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumento en la degradación de ácido ribonucleico y desoxirribonucleico y de la síntesis de ácido úrico por acción de la xantina-oxidasa.²

Según el Framingham Heart Study, la hiperuricemia fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HTA, con una *odds ratio* de 1,17 por cada incremento de ácido úrico de 1,3 mg/dl. Resultados similares se observaron en el Multiple Risk Factor Intervention y en el Normative Aging Study.¹⁴

La creatinina es una molécula pequeña proveniente del catabolismo muscular. El precursor de la creatinina es la

creatina la cual se sintetiza en el hígado a partir de tres aminoácidos: arginina, glicina y metionina, cuya concentración plasmática no se altera con la dieta ni con la actividad física, pero sí varía con el sexo y con la edad, básicamente por la masa muscular. Se encuentra en la sangre, en la orina y en el músculo y sirve como parámetro para ver el funcionamiento renal.²

Sin embargo, en la actualidad no contamos con evidencias suficientes que permitan confirmar el papel patogénico de la hiperuricemia sobre el desarrollo de la HTA y sobre el riesgo cardiovascular asociado. Es preciso, por ello, el desarrollo de estudios multicéntricos controlados de intervención para reducir los niveles de ácido úrico que permitan confirmar estas observaciones en los pacientes con HTA esencial con suficiente grado de evidencia para recomendar el tratamiento de la hiperuricemia asintomática en los pacientes hipertensos.

El estudio de las enzimas en la práctica clínica, constituye un medio para establecer las bases fisiopatológicas de los padecimientos, además, el conocimiento de los procesos que liberan estas moléculas hacia el torrente sanguíneo, proporciona la posibilidad de entender la naturaleza del padecimiento en cuestión. El presente estudio está orientado principalmente al conocimiento de los valores de ácido úrico y creatinina en personas hipertensas y que consumen antihipertensivos, al no haberse realizado investigación alguna en nuestro medio; y haciendo uso del método espectrofotométrico.³

Por tal motivo, se planteó el presente trabajo de investigación teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

Objetivo general:

Evaluar los niveles de ácido úrico y creatinina sérica en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud.

Objetivos específicos:

- Determinar los niveles de ácido úrico sérico en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
- Determinar los niveles de creatinina sérica en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
- Relacionar los niveles de ácido úrico y creatinina con el uso de antihipertensivos.

MATERIALES Y METODOS

UBICACIÓN

El presente trabajo de investigación se realizó en el Hospital Nivel II "EsSalud"- Ayacucho para la obtención de muestras, la determinación y el procesamiento de las muestras se llevó a cabo en los laboratorios de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

MATERIALES

Población

La población está constituida por todos los pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II "EsSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga.

Muestra

La muestra está constituida por 153 pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II "EsSalud", distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga; que consumen antihipertensivos.

Criterio de inclusión: Población de pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y que tienen un tratamiento con antihipertensivos.

Criterio de exclusión: Se excluye del estudio aquellos pacientes diagnosticados con hipertensión arterial y además presentes otras enfermedades asociadas

Métodos para la recolección de datos

Recolección de muestra

Para tomar la muestra biológica se procedió a extraer la sangre de la cara anterior del antebrazo de las venas mediana basilica y radial. Se aplicó un torniquete unos 5 cm por encima del sitio escogido, efectuando un lazo, fácil de desatar. Se palpó la vena distendida y se desinfectó la zona con una torunda empapada de alcohol. Se aproximó la aguja a la vena con el bisel hacia arriba, en un ángulo de 30 a 45°. Apenas la aguja penetró en la luz venosa empezó a salir la sangre hacia el tubo. Se retiró el torniquete, sin mover la aguja. Colocamos sobre la aguja (aún introducida), la torunda con alcohol y al mismo tiempo que se retiró la aguja se aplicó firmemente la torunda y se mantuvo presionando la vena. Luego se colocó una cinta adhesiva estéril en el sitio de la punción (4).

Posteriormente la muestra obtenida se trasladó hacia el laboratorio de Farmacia y bioquímica de la UNSCH, para centrifugar y separar el suero del coágulo para procesar la muestra.

Procedimiento:

a) Cuantificación de Creatinina

Se determinó según el método enzimático colorimétrico de laboratorio Wiener Lab.

a) Principio del método: la creatinina reacciona con el picrato alcalino (reacción de Jaffe) produciendo un cromógeno rojo. La velocidad de esta reacción bajo condiciones controladas, es una medida de la concentración de creatinina de la muestra puesto que se comporta como una reacción cinética de primer orden para la creatinina. Por otra parte, se ha demostrado que los cromógenos no-creatinina que interfieren en la mayor parte de las técnicas convencionales, reaccionan dentro de los 30 segundos de iniciada la reacción. De manera que entre los 30 segundos y los 5 minutos posteriores al inicio de la reacción, el incremento del color se debe exclusivamente a la creatinina.

b) Procedimiento: en dos tubos o cubetas espectrofotométricas marcadas S (Standar) y D (Desconocido), colocar:

	S	D
Reactivo de trabajo	1,2mL	1,2mL
Estándar	0,2mL	---
Muestra	---	0,2mL

Mezclar inmediatamente, iniciando al mismo tiempo el cronómetro y proseguir la incubación en baño de agua a 25°C. Leer en el espectrofotómetro llevando el aparato a cero con agua destilada. A los 30 segundos exactos medir la absorbancia (S₁ y D₁) y continuar la incubación. Medir nuevamente la absorbancia (S₂ y D₂) a los 5 minutos (4 minutos 30 segundos después de la primera lectura). El reactivo de trabajo se obtiene a partir de la mezcla de 4 partes de reactivo A y un parte de reactivo B.

c) Cálculos de los resultados

Creatinina en suero (mg/L) = (D₂ - D₁) x factor

$$f = \frac{20mg/L}{S_2 - S_1}$$

3.3.4 Cuantificación de Ácido Úrico (24)

Se determinará según el método enzimático colorimétrico trinder. Punto final.

a) Principio del método:

Determinación enzimática de ácido úrico según las siguientes reacciones:



EHSPT= N- Etil- N-(2 -HI droxi-3- sulfopropil) m toluidina

4- AAP= 4- aminoantipirina

b) Procedimiento: en tres tubos marcados B (Blanco), C (Calibración) y P(Prueba) colocar:

	B	C	D
Reactivo R	200 µL	200 µL	200 µL
Agua destilada	5 µL	---	---
Estándar	---	5 µL	---
Muestra	---	---	5 µL

Mezclar y leer la absorbancia (A) después de 325 segundos de incubación a una longitud de onda de 550 nm y una temperatura de 37°C. Leer contra blanco reactivo.

c) Cálculo de los resultados

$$\text{Ácido úrico en suero (mg/dL)} = \frac{A_{\text{muestra}}}{A_{\text{standard}}} \times n$$

Dónde:

n = concentración del estándar

Factor de conversión:

mg/dL x 59,48 = µmol/L

mg/dL x 0,059 = mmol/L

mg/dL x 10 = mg/L

DISEÑO EXPERIMENTAL

Tipo de Investigación

- Descriptiva³⁸

Diseño de investigación

El diseño a emplear es transeccional correlacional/causal

GX — O₁

GX — O₂

Dónde:

G = Grupo de personas hipertensas

X = Consumo de antihipertensivos

O₁ = Niveles de creatinina

O₂ = Niveles de ácido úrico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos en el laboratorio fueron introducidos en el programa SPSS versión 21.0 y por ser variables ordinales con números de categorías idénticas, empleamos el coeficiente Tau-b de Kendall.

RESULTADOS

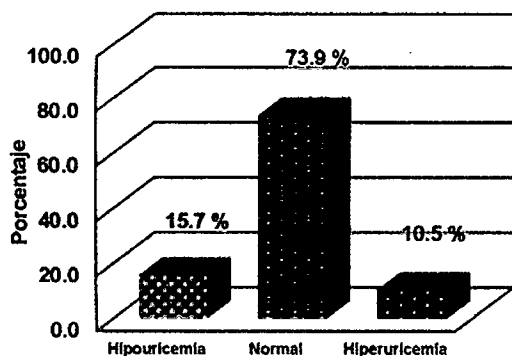


Figura 01: Porcentaje de los valores de referencia de ácido úrico en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

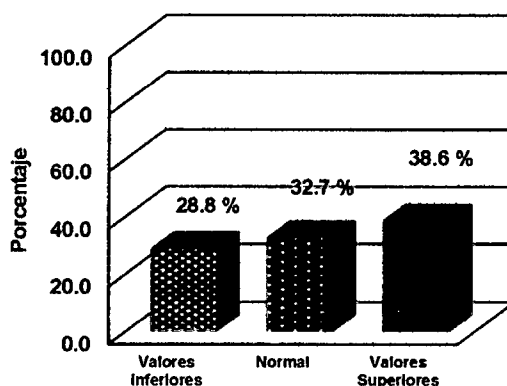


Figura 02: Porcentaje de los valores de referencia de creatinina en pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Tabla 01: Porcentaje de los valores de referencia de ácido úrico en pacientes ambulatorios con terapia farmacológica antihipertensiva en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Ácido úrico (mg/dL.)	Terapia Farmacológica							
	1 Medic		2 Medica		3 Medic		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hipouricemia	6	3,92	14	9,2	4	2,6	24	15,7
Normal	26	16,99	55	35,9	32	20,9	113	73,9
Hiperuricemia	6	3,92	6	3,9	4	2,6	16	10,5
Total	38	24,84	75	49,0	40	26,1	153	100

Tabla 02: Porcentaje de los valores de referencia de creatinina en pacientes ambulatorios con terapia farmacológica antihipertensiva en los servicios de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Creatinina (g/L.)	Terapia Farmacológica							
	1 Medic		2 Medic		3 Medic		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Valores inferiores	13	8,50	23	15,0	8	5,2	44	28,8
Normal	11	7,19	26	17,0	13	8,5	50	32,7
Valores Superiores	14	9,15	26	17,0	19	12,4	59	38,6
Total	38	24,84	75	49,0	40	26,1	153	100,0

Tabla 03: Prueba de Tau-b de Kendall (p < 0,05) para correlacionar los valores de referencia de ácido úrico con la terapia farmacológica antihipertensiva de los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

Estadígrafo	Valor	Sig.
-------------	-------	------

Ordinal por Ordinal	Kendall's tau-b	0,005	0,943
N de casos válidos		153	

Tabla 04: Prueba de Tau-b de Kendall ($p < 0,05$) para correlacionar los valores de referencia de creatinina con la terapia farmacológica antihipertensiva de los pacientes ambulatorios del servicio de medicina general de EsSalud. Ayacucho - 2015.

	Estadígrafo	Valor	Sig.
Ordinal por Ordinal	Kendall's tau-b	0,098	0,176
N de casos válidos		153	

DISCUSIÓN

La muestra estuvo constituida por 153 pacientes ambulatorios diagnosticados con Hipertensión arterial, quienes seguían tratamiento antihipertensivo en los servicios de medicina general del Hospital Nivel II "EsSalud" del distrito de San Juan Bautista, provincia de Huamanga, departamento de Ayacucho. Para determinar el tamaño de muestra requerida se utilizó la fórmula establecida para calcular el tamaño de una población finita, tomando en consideración los criterios de inclusión y exclusión.

Se extrajo muestras de sangre a los pacientes siguiendo la técnica propuesta por Rodas et al.⁴, y para la cuantificación de Creatinina se utilizó el método enzimático colorimétrico de laboratorio Wiener Lab y del Ácido úrico según el método enzimático colorimétrico trinder. Punto final.^{21,24} Las muestras biológicas fueron procesadas en los laboratorios de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la salud de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.

Los valores normales de ácido úrico en suero en varones son 3,5 – 7,2mg/dL, y en mujeres 2,6 – 6,0 mg/dL, se considera hiperuricemia cuando los valores están por encima de los niveles normales e hipouricemia cuando los valores están por debajo de los niveles normales.²⁴ En la figura 01 observamos que el 73,9 % de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial tienen valores normales de ácido úrico, el 15,7 % de los pacientes evaluados se encuentra por debajo y el 10,5 % por encima de los niveles normales. Los valores de ácido úrico han estado relacionados con el aumento de la presión arterial como la manifiesta Sundström et al.⁴⁰, al realizar un estudio de la relación entre el ácido úrico, la incidencia de la Hipertensión Arterial (HTA) y la progresión de Presión Arterial (PA) donde un 13,8 % de los pacientes de desarrolla HTA y un 38,1 % experimentaron progresión a un mayor nivel de PA. Grayson et al.⁴¹ manifiesta por cada aumento de 1 mg/dL en el nivel de ácido úrico, el riesgo relativo acumulado fue de 1,13 en la incidencia de HTA. Muchos estudios expresan que los pacientes hipertensos y no hipertensos con ácido úrico elevado muestran una mayor incidencia de daño a órganos blanco como hipertrofia ventricular izquierda, engrosamiento de carótidas en el ultrasonido y albuminuria, por tanto el 10,5 % de la población en estudio puede presentar la incidencia anteriormente descrita.

Los valores normales de creatinina en suero en varones son 7- 13 mg/L y en mujeres 6 – 11 mg/L. En la figura 2

observamos que el 38,6% de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial tienen valores superiores a los normales, el 32,7% se encuentran con valores normales y el 28,8 % están por debajo de los valores normales. Los valores de la creatinina han estado relacionados con la hipertensión arterial, como lo manifiesta Schillari et al.,⁴² donde observa una estrecha relación entre los niveles de creatinina plasmática y la morbilidad cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial no complicada, así mismo observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares con valores de creatinina plasmática $\geq 1,17$ mg/dl en varones y 0,95mg/dl en mujeres, valores muy claramente inferiores a los utilizados habitualmente como diagnóstico de insuficiencia renal ligera. Mori⁴³ realizó un estudio para determinar el incremento de creatinina en el tratamiento de la hipertensión arterial, de un grupo 7 pacientes presentaron incremento menores a un 30% de los valores normales de creatinina y 6 tuvieron incrementos mayores al 30%, en la mayoría de los casos no se produjo un cambio de terapia se mantuvo controlada la presión arterial y posteriormente la creatinina regresó a sus niveles basales. Este estudio demuestra que los valores de creatinina aumentan por más que se controle la presión arterial con los antihipertensivos.

En la tabla 1 se percibe que el 49% de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial fueron tratados con doble terapia, el 26,1% con triple terapia y el 24,84% con un medicamento; el 73,9% del total de pacientes poseen valores normales de ácido úrico. Arocha et al.,⁴⁴ en su investigación de las implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular señala que el tratamiento de la hipertensión arterial en presencia de hiperuricemia no debe realizarse con los medicamentos disponibles para reducir el ácido úrico, en razón de su perfil de seguridad y porque tampoco existen estudios controlados que demuestren un beneficio consistente. Como existe una amplia diversidad de fármacos antihipertensivos, algunos de ellos con propiedades uricosúricas como el losartán y los bloqueadores del canal de calcio de la familia de las dihidropiridinas, es preferible corregirlo con el manejo directo de la hipertensión arterial. Por lo expuesto podemos afirmar que el 73,9% de los pacientes tratados con antihipertensivos tienen valores normales de ácido úrico porque el 82,34% (Anexo 1) de los pacientes en estudio fueron tratados con los Antagonistas Receptores de la Angiotensina II (valsartán, losartán).

En la tabla 2 se contempla que el 49% de los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial fueron tratados con doble terapia, el 26,1% con triple terapia y el 24,84% solo con un medicamento; el 38,6% del total de pacientes poseen valores superiores de creatinina. Heras et al.⁽⁴⁶⁾ en su estudio científico de la repercusión sobre la función renal de los fármacos antihipertensivos utilizados en ancianos con hipertensión arterial esencial refieren que, los diuréticos ampliamente utilizados en los ancianos producen alteraciones en la función renal, con elevación de creatinina. Por lo tanto se puede afirmar que el 38,6% de los pacientes tienen valores superiores de creatinina por el uso de diuréticos tiazídicos, en un 26,8% (Anexo 2).

Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS versión 21; por ser variables ordinales con números de categorías idénticas, empleamos el coeficiente Tau-b de Kendall. En la tabla 3 observamos un valor de significancia de $p=0,943$ que nos indica que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las variables. Por tanto se acepta la hipótesis nula, es decir que no existe incremento en los niveles de ácido úrico sérico en pacientes tratados con antihipertensivos. Asimismo se presenta un valor de tau- b de

Kendall 0,005 lo cual indica que se encuentra en un rango de muy baja correlación.

En la tabla 4 observamos un valor de significancia de $p=0,176$ que nos indica que no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>0,05$) entre las variables. Por tanto se acepta la hipótesis nula, es decir que no existe incremento en los niveles de creatinina sérica en pacientes tratados con antihipertensivos. Asimismo se presenta un valor de tau- b de Kendall 0,098 lo cual indica que se encuentra en un rango de muy baja correlación.

CONCLUSIONES

- Se determinó los niveles de ácido úrico sérico en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
- Se determinó los niveles de creatinina sérica en los pacientes ambulatorios diagnosticados con hipertensión arterial y que consumen antihipertensivos.
- Se relacionó los niveles de ácido úrico y creatinina con el uso de antihipertensivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez M. Conducta ante una crisis hipertensiva. Decisiones clínicas y terapéuticas en el paciente hipertenso. 3ª ed. Barcelona. Ed. Médica Jims S.L. revisada. 2002: 381-91.
2. Cordero P y Verdugo L. Apuntes de Bioquímica Humana Metabolismo Intermedio. 1ª ed. Ecuador. Impreso Universidad de Cuenca Facultad de Ciencias Médicas; 2006.
3. Gomez J, Buztinsa E, Huarachi A. "Valores de referencias de algunas pruebas bioquímicas y hematológicas en personas adultas sanas del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú 2001 [monografía en internet] México: 2012 [acceso 16 de agosto]; disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2003/pt031f.pdf>.
4. Rodas J, Yunga J y Zambrano M. "Valores Séricos de Urea, Creatinina ácido úrico en personas de 23 a 42 años de la ciudad de Cuenca - Ecuador", 2009-2010. [tesis] Ecuador. Facultad de Ciencias médicas, Universidad de Cuenca; 2010. disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/386/0/1/TECL07.pdf>
5. Arguelles J, Barja M y cols. "Valores de Referencia de Urea Creatinina y aclaramiento de Creatinina en Niños y Adolescentes" disponible en: www.una.gy.cr/mnsalud/documents/Lacreatinasa_y_urea_rivas.pdf
6. Lopez – Rosado et al. Concentraciones de ácido úrico e hiperuricemia en pacientes con hipertensión arterial sistémica. Revista de medicina de la Universidad los Andes [revista on-line] 2009 [acceso 18 de octubre de 2015]; 65-70(18). Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/45108283_Concentraciones_de_acido_urico_e_hiperuricemia_en_pacientes_con_hipertension_arterial_sistmica
7. Determinación de la concentración de ácido úrico en suero sanguíneo en gestantes que acuden al consultorio gineco – obstetricia del Hospital de apoyo de Huamanga. [Tesis para optar el título profesional de obstetra]. Ayacucho: UNSCH; 1992.
8. Tellez M. Nutrición Clínica. 2ª ed. México: "El manual moderno"; 2014.
9. Moreno B, Cargallo F, López M. Diagnóstico y tratamiento en enfermedades metabólicas. 1ª ed. España: Díaz de Santos; 2000.
10. Gonzales T, Mallafre J. Nefrología conceptos básicos en atención primaria. 1ª ed. España: Marge médica books; 2009.
11. Harper A. Manual de Bioquímica Fisiológica. 17ª ed. España: "El Manual Moderno"; 2007
12. Guyton A. Hall J. Tratado de Fisiología Médica. 11ª ed. España: McGraw Hill Interamericana; 2001.
13. Montgomery R y cols. Bioquímica Casos y Texto. 6ª ed. España: Diorki servicios integrales; 1998
14. Uribe J, Flores F. Fundamentos de cirugía Urología. 3ª ed. Colombia: Corporación para investigaciones biológicas; 2006.
15. Ángel G, Ángel M. Interpretación Clínica de laboratorio. 7ª ed. Colombia: Médica Internacional; 2006.
16. Avendaño H y Cols. Nefrología Clínica. 3ª ed. Argentina: Médica Panamericana, 2003. Pág. 121.
17. Wiener laboratorios. Creatinina: para la determinación de creatinina. Rosario: Wiener Laboratorios; 2000.
18. Beers M, Berkow R. El Manual Merck 10ª ed. España: Harcourt S.A; 1999.
19. Mark H y cols. El Manual Merck. 11ª ed. España: Gea consultorian; 2003
20. Díaz J, Fernández T, Paredes F. Aspectos Básicos de Bioquímica Clínica. España. Díaz de Santos; 1997.
21. Laguna J, Piña E. Bioquímica. 2ª ed. México: Fournier S.A; 1967.
22. Harper A. Manual de Bioquímica Fisiológica. 7ª ed. México F.D. El Manual Moderno S.A; 1980.
23. Murray M, Granner R. Bioquímica de Harper. 16ª ed. México F.D. El Manual Moderno S.A; 2004.
24. ELITech Clinical Systems. Uric Acid Mono SL. Francia: ELITech Clinical Systems SAS; 2013.
25. Morrison T. Laboratorio Clínico y Pruebas de Diagnóstico. 1ª ed. México D.F. El Manual Moderno S.A; 1999.
26. Hamilton H, Rose M. Diagnóstico Clínico. 1ª ed. México D.F. Interamericana S.A; 1985.
27. Molina Díaz R, Guija Villa E, Ortega Marlasca M, García Matarín L, Gonzales Delgado A, Alguacil Cubero P et al. Manual de hipertensión arterial en la práctica clínica de atención primaria. [monografía en internet]. Andalucía: Sociedad Andaluza de Medicina de Familia; 2006 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20091.pdf>
28. Sociedad Argentina de cardiología. Consenso de hipertensión arterial. Revista Argentina de Cardiología [revista on-line] 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]; 81(2). Disponible en: <http://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2014/04/Consenso-de-Hipertension-Arterial.pdf>
29. Sistema General de Seguridad Social en Salud. Guía de práctica clínica: Hipertensión arterial primaria (HTA). [monografía en internet]. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social-Colciencias; 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/Documents/GuiasPDFRecursos/HTA/GPC_Prof_Sa_HTA.pdf
30. Reverte Cejudo D, Moreno Palomares J, Ferreira Pasos E. Hipertensión arterial: actualización de su tratamiento. Sistema Nacional de Salud [revista on-line] 1998 [acceso 14 de agosto de 2015]; 22(4). Disponible en:

- <http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/doc/s/hta.pdf>
31. Séptimo Reporte del comité Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial. 2003. JAMA. 1206-52
 32. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo. 2008. 1-16
 33. Caja Costarricense de Seguro social. Guía para la detección, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. [monografía en internet]. Costa Rica: Seguro social Costa Rica. 2009 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en:<http://www.binasss.sa.cr/libros/hipertension09.pdf>
 34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. [Monografía en internet]. Europa:Journal of Hypertension 2013 [acceso 15 de agosto de 2015]. Disponible en: <http://www.esh2013.org/wordpress/wp-content/uploads/2013/06/ESC-ESH-Guidelines-2013.pdf>
 35. Goodman & Gilman. In the pharmacological basic of therapeutics. 11^{va} ed. United States of America: McGraw Hill Interamericana; 2003.
 36. Katzung B G. Farmacología básica y clínica. 8^{va} ed. México: El manual moderno; 2002
 37. Defillo B. Farmacología médica: drogas esenciales para el aparato cardiovascular y respiratorio. Santo Domingo: Instituto Tecnológico de Santo Domingo; 1984.
 38. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación.1^a ed. México: Interamericana McGraw-Hill; 1997.
 39. Esparza N, García V. Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico.[revista on-line] 2011 [acceso 07 de diciembre de 2015]; 22(4). Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com>
 40. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension. 2005;45:28-33.
 41. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:102-110 Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20344/full>
 42. Schillari G, Rebaldi G, Verdecchig P. Creatinina plasmática normal – alta como predictor de riesgo cardiovascular en hipertensión arterial.[revista on line] 2001[acceso 07 de diciembre de 2015]; 161(886-91). Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-creatinina-plasmatica-normal-alta-como-predictor-13028820>
 43. Mori C. Incrementos de Creatinina complicando el tratamiento de la hipertensión arterial. Programa Maxisalud Hipertensión Pacífico del Hospital José Casimiro Ulloa.[revista on line] 2010 [acceso 07 de diciembre de 2015]; 110(1-2). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v32_n3/pdf/a05.pdf
 44. Arocha et al. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. [revista on line] 2014[acceso 07 de diciembre de 2015]; 34(3):239-251.Disponible en: [http://svcardiologia.org/es/images/documents/Avance_Cardiologico/2014/articulos_N_34_vol3/08.%20Arocha%20J%20\(239-251\).pdf](http://svcardiologia.org/es/images/documents/Avance_Cardiologico/2014/articulos_N_34_vol3/08.%20Arocha%20J%20(239-251).pdf)
 45. Heras et al. Repercusión sobre la función renal de los fármacos antihipertensivos utilizados en ancianos con hipertensión arterial esenciales [revista on line] 2008[acceso 07 de diciembre de 2015].Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-hipertension-riesgo-vascular-67-articulo-repercusion-sobre-funcion-renal-los-13126316>