

**Editorial:** Hospital Metropolitano

**ISSN (impreso)** 1390-2989 - **ISSN (electrónico)** 2737-6303

**Edición:** Vol. 29 (suppl 2) 2021 - noviembre

**DOI:** <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/supple2/2021/29-35>

**URL:** <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/342>

**Pág:** 29-35

---

## Paciente de 21 años, con cuadro de COVID-19, microalbuminuria e hipertensión secundaria. A propósito de un caso

---

### RESUMEN

La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) es una de las glomerulopatías más frecuentes cuya causa es aún desconocida, que en la mayoría de los casos son en pacientes con edades entre 20 a 30 años de edad y predomina en el sexo masculino a continuación se presenta un caso clínico el que acude a consulta privada por presentar sintomatología de COVID 19 pero lo que llama a atención es la presentación de hipertensión arterial diagnosticada hace un año y en tratamiento farmacológico en paciente joven de 21 años de sexo masculino, presenta como antecedente quirúrgico de amigdalectomía hace aproximadamente un año, al cual se le solicita exámenes complementarios para valorar la función renal, además se solicita biopsia renal cuyo informe nos reporta inmunoglobulina A (IgA) a nivel mesangial, al cual se nos permite establecer el diagnóstico y posteriormente el tratamiento farmacológico.

Se establece que esta patología puede presentarse conjuntamente con hipertensión arterial, además de hematuria que puede ser microscópica o macroscópica, proteinuria, alteraciones en el filtrado glomerular

El tratamiento farmacológico se incluye terapia antihipertensiva como son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), corticoides, fármacos inmunosupresores, cambios en la dieta como derivados del pescado (Omega 3) y hasta procedimientos quirúrgicos como es la amigdalectomía.

### INTRODUCCIÓN

La nefropatía por IgA es una de las glomerulopatías más frecuentes de causa idiopática, que se caracteriza por el depósito de IgA a nivel renal principalmente de IgA1 polimérica, en la que se encuentra en mayor frecuencia en hombre que en las mujeres con una relación de 2:1, y se manifiesta con mayor frecuencia en la segunda y tercera década de la vida, esta patología se presenta con mayor frecuencia en asiáticos orientales y caucásicos y es relativamente rara en individuos de ascendencia africana (Cheung & Barratt, 2020)

La presentación de esta patología se caracteriza por la presentación de hematuria macro o microscópica acompañada o no de proteinuria, además esta patología se presenta con hipertensión arterial, el método que permite confirmar el diagnóstico de esta patología es la biopsia renal con inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa que permite observar los depósitos de IgA que se puede encontrar sola o acompañada de IgG, IgM o IgG más IgM (Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna, 2016). Posterior a su diagnóstico, se realiza el tratamiento en el que se incluyen los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), antagonistas de receptores de angiotensina (ARA II), al que se puede agregar terapia inmunosupresora como los glucocorticoides, además de otras terapias como antibióticos, inmunosupresores, cambios en la dieta (aceite de pescado) e incluso procedimientos quirúrgicos (amigdalectomía)

La evolución clínica de esta patología depende de cada paciente, debido a que algunos de estos pue-

den desarrollar insuficiencia renal en corto plazo, a esto se debe sumar los factores predictivos negativos como son: hipertensión arterial, proteinuria persistencia superior a 1 gramo/día, sexo masculino, concentración de creatinina sérica elevada y datos histológicos que llegan hasta lesión tubulointersticial y formación de semilunas (Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna, 2016 )

### Anamnesis

Datos de Filiación

Nombre: NN

Género: Masculino

Raza: Mestiza

Edad: 21 años

Estado Civil: Soltero

Fecha de Ingreso: 10/08/2020

Motivo de Consulta: Tos, alza térmica y expectoración verdosa

### Antecedentes Personales:

- Hipertensión arterial diagnóstica hace un año en tratamiento con losartan.
- Narcolepsia diagnóstica hace un año en tratamiento farmacológico.
- Acné diagnosticado hace 3 años en tratamiento con isotretinoína 10 mg VO QD.

### Hábitos:

Antecedentes Personales Quirúrgicos (APQ):

- Amigdalectomía hace aproximadamente un año

### Antecedentes Alérgicos:

- No refiere.

### Antecedentes Traumáticos:

- No refiere.

### Antecedentes Patológicos Familiares:

- Hipertensión arterial padre

### Enfermedad Actual

Paciente que acude a médico particular que se lo cataloga como paciente con COVID-19 moderado pero lo que llama la atención en el paciente es el diagnóstico de la hipertensión arterial hace un año,

en tratamiento farmacológico con losartan y debido a su edad se decide como manejo realizar una biopsia renal.

### Revisión de Aparatos y Sistemas

Examen General: Normal

Piel: Elasticidad y turgencia conservada

Respiratorio: Roncus en base izquierda

Digestivo: Sin alteraciones

Cardiovascular: Sin alteraciones

Nervioso: Sin alteraciones

Osteomuscular: Tono y fuerza muscular conservado

Órganos de los sentidos: Sin alteraciones

### Signos Vitales al Momento del Ingreso

- Presión arterial (PA): 120/80 mmHg
- Frecuencia cardíaca (FC): 120 latidos por minuto (lpm)
- Frecuencia respiratoria (FR): 20 respiraciones por minuto (rpm)
- Saturación de oxígeno: 89% con FiO<sub>2</sub> 21
- Temperatura: 36,4°C

### Medidas Antropométricas

- Peso: 64.54 kg
- Talla: 1,68m
- Índice de masa corporal (IMC): 22. 87 (Normal ).

### EXAMEN FÍSICO

#### Examen Físico General:

- Estado de conciencia
- Glasgow: (Ocular: 5; Verbal: 5; Motora: 5) 15/15.
- Fascias: F. somatoexpresiva: Normal. F. psicoexpresiva: tranquila.
- Marcha: No valorada.
- Llenado capilar: mayor 2 segundos.
- Elasticidad y turgencia: Elasticidad y Turgencia conservada.

### Examen Físico Regional:

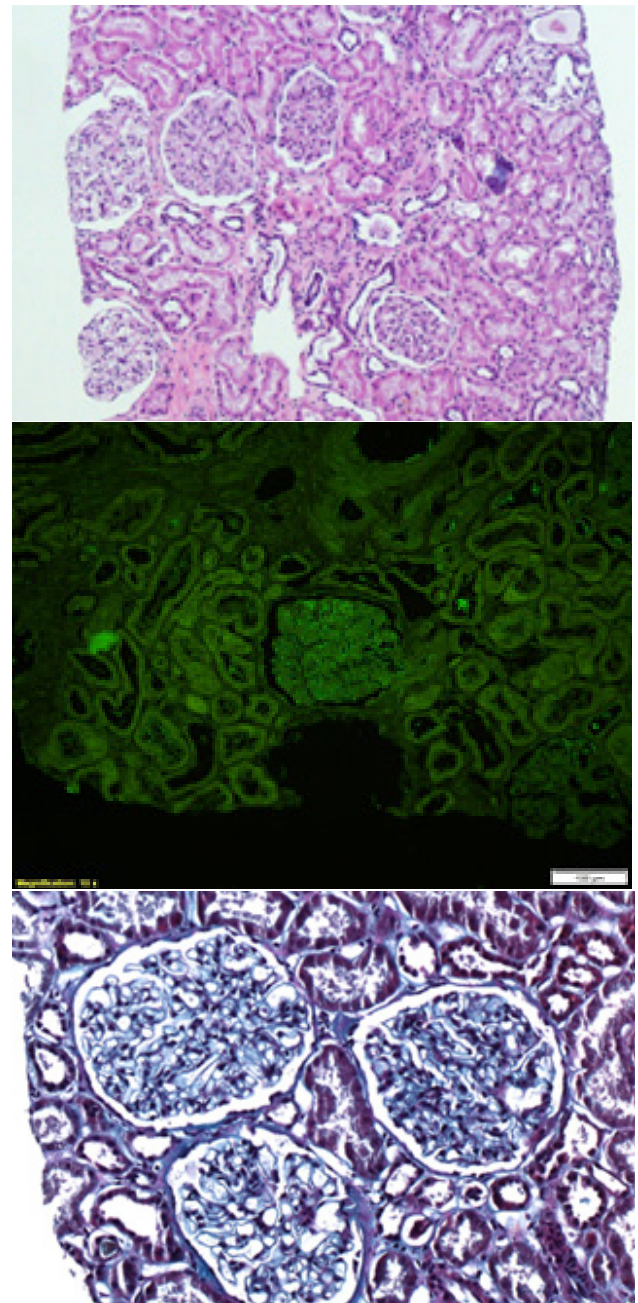
- CABEZA: Normocefálica, no se palpan depresiones ni prominencias
- OJOS: Pupilas isocóricas, fotorreactivas, reflejo corneal presente, conjuntivas rosadas, escleras: blanquecinas.
- OREJAS: Pabellón auricular de implantación normal
- OÍDOS: CAE permeable
- NARIZ: Fosas nasales permeables, no congestivas.
- BOCA: Mucosas orales húmedas.
- CUELLO: Móvil no adenopatías, Tiroides grado 0A
- TÓRAX: Simétrico
- CORAZÓN: R1-R2 rítmicos, no soplos. PULMONES: Roncus en base izquierda.
- ABDOMEN: Ruidos hidroaéreos presente, suave, depresible no doloroso a la palpación superficial, ni profunda, sonoridad conservada
- GENITALES: no valorados
- EXTREMIDADES: Tono conservado, fuerza y movilidad conservada, no edema.

### Resultado de Laboratorio

- Exámenes de laboratorio 10/08/2020

Urea: 25,20 mg/dL; BUN: 11,76 mg/dL; creatinina: 0,95 mg/dL; Sodio sérico: 129 mEq/L; potasio: 4,34 mEq/L; Cloro: 107,53 mEq/L; proteínas en 24 horas: 168 mg/24 horas; HIV: no reactivo; COVID 19: IgM e IgG: positivo

- Tasa de filtrado glomerular: 113,96 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Normal)
- Biopsia Renal



**Figura 1.** Cortes histopatológicos.

### Informe de biopsia renal

Descripción: Los glomérulos se encuentran conservados, no existe aumento de la celularidad ni cambios de tipo hialino fibroso. La inmunofluorescencia evidencia positividad en pequeños grumos y a nivel mesangial de IgA (focal). El resto de anticuerpos investigados son negativos. TUBULOS: atrofia: negativo; Tubulitis: negativo INTERSTICIO: Inflamación: negativo fibrosis: 0%.



**Figura 2.** Paciente.

### Diagnóstico diferencial

Debido a que en algunas de las patologías renales se presentan hipertensión arterial, hematuria microscópica o macroscópica, proteinuria existen muchas patologías a descartar, pero nos guiaremos en la historia clínica y los exámenes complementarios para ir descartando dichas entidades entre las que tenemos

### Síndrome de Alport (N07.2)

El síndrome de Alport es una enfermedad genéticamente heterogénea que se debe a la alteración en los genes que codifican el colágeno tipo IV (cadenas alfa 3,4 y 5), se transmite de forma autosómica recesiva ligada al cromosoma X o de manera autosómica dominante (Kashtan & Clifford, 2020 )

Este síndrome se caracteriza debido a que los pacientes tienen antecedentes familiares de enfermedad renal con hematuria macroscópica o microscópica asintomática, además presenta anomalías oculares y pérdida auditiva neurosensorial uni o bilateral. En la infancia estos pacientes tienen niveles normales de creatinina sérica y de presión arterial, pero con la edad la enfermedad renal progresa hasta un estadio de insuficiencia renal en el cual el paciente presenta niveles elevados de creatinina e hipertensión arterial.

El diagnóstico de esta enfermedad se establece mediante la biopsia de piel o riñón en la última se puede observar división longitudinal de la lamina densa de la membrana basal glomerular (MBG) detectada por microscopia electrónica, además se pueden realizar pruebas de genética molecular de dichos genes que codifican el colágeno tipo IV molecular que debido al costo no se realiza con frecuencia pero al no ser invasiva y a su precisión son de elección para el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad (Kashtan & Clifford, 2020 )

### Glomerulonefritis membranoproliferativa (N00)

Es un patrón de lesión glomerular que se obtienen por biopsia renal mas no una enfermedad, en el que incluye una hiperplasia y engrosamiento de la membrana basal glomerular (MBG), existe dos clasificaciones por medio de microscopia electrónica (EM) y otro que se basa en el proceso patógeno, este ultimo es el mas utilizado debido que ayuda al médico a dirigir la evaluación clínica y el consiguiente tratamiento.

Los patógenos que conducen a este proceso glomerular se encuentran los que son mediados por complejos inmunes y los mediados por complemento, estos últimos se encuentran mediados por infecciones virales o asociados a gammapatía monoclonal o a una enfermedad autoinmunitaria.



La clínica de estos pacientes cuando presentan enfermedad activa presenta en el sedimento de orina: hematuria, eritrocitos dismórficos y ocasionalmente con cilindros de eritrocitos (Ferverza & Sethi, 2020)

### **Glomerulonefritis posestreptocócica (N18)**

Esta enfermedad que se encuentra mediada por complejos inmunes, es debida a la infección bacteriana por *Staphylococcus* del grupo A beta-hemolítico, además presentan infección recurrente, acompañada de hematuria, aumento de la creatinina sérica, proteinuria y/o edema, se debe tomar en cuenta el antecedente de una infección, a menudo la sospecha diagnóstica, conjunto con el antecedente de una infección previa mas los exámenes de laboratorio no son suficientes por lo cual se solicita una biopsia renal en la se muestra depósito glomerular de IgG y/o C3, se presenta una proliferación endocapilar y exudativa, además de presentar abundante neutrófilos intracapilares. Su tratamiento se basa principalmente en erradicar la enfermedad, aliviar los síntomas y controlar los aumentos de tensión arterial y el edema (Nasr, Radhakrishnan, & D'Agati, 2020)

### **LES (M32)**

Es una enfermedad autoinmune crónica de causa idiopática que puede afectar levemente las articulaciones, piel, a nivel renal, hematológico, hasta el sistema nervioso central, el diagnóstico de esta patología es difícil de establecer debido a la heterogeneidad de presentación de la misma en la que se deben descartar otras enfermedades autoinmunitarias, infecciosas o hematológicas.

Como se lo a indicado dentro de las afecciones se encuentra a nivel renal de la cual el paciente presenta alteraciones en la tasa de filtrado glomerular, proteinuria, por lo cual es necesario la biopsia renal para su diagnóstico nefritis lúpica y determinar el grado de lesión en este órgano (Wallace & Gladman, 2020).

En la biopsia renal que se realiza en estos pacientes para la histopatología puede confundirse con otras glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos, entre sus características tenemos el patrón de "casa completa" en el que hay depósitos de inmunoglobulina G (IgG) de manera predominante, inmunoglobulina A (IgA) además de C3 y C1q, estos depósitos se encuentran a nivel mesangial, subendotelial y subepitelial (Bomback & Appel, 2020).

### **Nefropatía por IgA**

Es una de las glomerulopatías mas frecuentes con mayor numero en hombres que en mujeres con relación 2:1, se presenta con mayor frecuencia en la segunda y tercera década de la vida, la forma que se encuentra de IgA es la IgA1 polimérica, se cree que la producción de estos anticuerpos se debe a un segundo evento (como por ejemplo: infección, estrés oxidativo), posterior a esto los inmunocomplejos se depositan en los glomérulos, provocando una reacción inflamatoria (Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna, 2016), aunque existe un número considerado de pacientes que mediante biopsia renal se encuentran depósitos de IgA pero sin presentar dicha glomerulonefritis primaria. Se pensaba que al principio tenía un desarrollo benigno, pero ahora se sabe que aproximadamente el 50 % de las personas afectadas tienen una progresión lenta a insuficiencia renal a largo plazo (Caltran & Appel, 2020).

Las manifestaciones clínicas que presenta esta patología son micro hematuria asintomática con o sin proteinuria más frecuente en los adultos que se detectan de manera incidental en un examen de orina o hematuria macroscópica después de infección de las vías respiratorias altas conocida como hematuria sinfaringítica o después del ejercicio más frecuente en niños y adultos, además se presenta hipertensión arterial, su diagnóstico se confirma mediante la biopsia renal con inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa en la que se puede observar depósitos glomerulares de IgA, ya se sola o con IgG, con IgM o con IgG o IgM, la IgA depositada es la IgA1 polimerica que se encuentra en la pared capilar subendotelial además de depósitos de C3 e IgG (Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna, 2016), la biopsia renal esta indicada cuando existe excreción persistente de proteínas igual o mayor 500 mg/día o una concentración de creatinina sérica elevada (Cheung & Barratt, 2020). El depósito de C3 se ha observado en más del 90 % de los casos mientras que el C1q se encuentra ausente por lo cual la activación del sistema de complemento activa mediante la vía alternativa o de la lectina, y se ha podido mostrar algunos componentes de dichas vías como lo son la propidina y el factor H (Cheung & Barratt, 2020), además un pequeño número de pacientes puede presentarse como síndrome nefrótico o glomerulonefritis aguda que se caracteriza por el edema, hipertensión arterial e insuficiencia renal, esto se caracteriza por su rápida progresión (Cheung & Barratt, 2020).

Tratamiento algunos de los estudios indican como tratamiento los inhibidores de enzima convertidora

de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) para disminuir la proteinuria y proteger la función renal, además que al añadir corticoides al tratamiento reduce la proteinuria y el riesgo de insuficiencia renal. (Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna, 2016). Existen otros tratamientos como el uso de antibióticos de amplio espectro, manipulaciones en la dieta como el uso de aceite de pescado, fármacos inmunodepresores, así como procedimientos quirúrgicos como la amigdalectomía. La utilización de derivados de aceite de pescado (ácidos grasos omega 3) que se puede incluir en el tratamiento de estos pacientes actuaría por mecanismos antiinflamatorios pero no se ha definido claramente su beneficio, además esta terapia puede tener beneficios cardiovasculares y no se ha demostrado efectos colaterales (Caltran & Appel, 2020). El uso de agentes inmunosupresores no es clara su función, entre los que se encuentran el micofenolato de mofetilo en el que sus resultados fueron contradictorios, que se encuentran de ningún beneficio hasta disminución en la proteinuria, además al agregar corticoides como la prednisona no se encontró diferencias en el tratamiento, las guías KDIGO no recomiendan el uso de micofenolato como primera línea (Caltran & Appel, 2020).

La evolución de la enfermedad es variable y depende del paciente, algunos de los pacientes no muestran disminución del filtrado glomerular, mientras en otros pacientes llegan a la insuficiencia renal, además de otras complicaciones como síndrome nefrótico e hipertensión, existen factores predictivos de una mala evolución de la patología en entre los cuales tenemos: hipertensión arterial, proteinuria persistencia superior a 1 gramo/día, sexo masculino, concentración de creatinina sérica elevada y datos histológicos que llegan hasta lesión tubulointersticial y formación de semilunas (Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna, 2016).

## DISCUSIÓN

Basados en el antecedente importante personal del paciente de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico con losartan hace aproximadamente un año y debido a su edad de 21 años y sexo masculino como factores predisponentes negativos para el diagnóstico de nefropatía, cuya sospecha permite solicitar exámenes de apoyo diagnóstico que permite confirmar la sospecha clínica e iniciar tratamiento farmacológico.

En el examen físico lo que llama la atención y por cual consulta es roncus a nivel de base pulmonar izquierda, signos vitales dentro de la normalidad, su

tensión arterial dentro de parámetros normales (con tratamiento antihipertensivo).

Entre los exámenes de laboratorio tenemos los siguientes Urea: 25,20 mg/dL; BUN: 11,76 mg/dL; creatinina: 0,95 mg/dL; proteínas en 24 horas: 168 mg/24 horas, con Tasa de filtrado glomerular: 113,96 ml/min/1,73m<sup>2</sup> además de una biopsia renal en el que existen depósitos de inmunoglobulina A (IgA) a nivel mesangial, con este último examen nos permite descartar otras enfermedades renales y nos confirma el diagnóstico de nefropatía por IgA la cual se acompaña con hipertensión arterial en pacientes jóvenes.

Dentro del tratamiento farmacológico y el que muestra evidencia favorable se encuentran tratamiento antihipertensivo como lo es los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAI) agregados al tratamiento con corticoides cuyo fin es la protección de la función renal y evitar la evolución a una insuficiencia renal.

## Tratamiento

- Realizar exámenes de función renal

Se solicita exámenes para calcular la tasa de filtrado glomerular y función renal.

- Realizar Biopsia renal para paciente con microalbuminuria

Se solicita dicho examen para la confirmación de diagnóstico.

## Farmacológico

1. Micofenolato (linfonex) 500 mg cada 24 horas.
2. Prednisona (meticorten) 20 mg cada 24 horas.
3. Ácidos grasos omega 3 (Omacor) 1000 mg por la noche de por vida.
4. Irbesartan 150 mg una tableta diaria.

## AGRADECIMIENTO

Se realiza este caso clínico para tomar en cuenta los pacientes jóvenes que presenta hipertensión arterial debido a que debemos conocer la causa para la presentación temprana de esta patología y de esta manera establecer el mejor tratamiento farmacológico y permita reducir sus posteriores complicaciones


## Conflicto de intereses

Los investigadores declaramos no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bomback, A., & Appel, G. (2020). Diagnóstico y clasificación de la enfermedad renal en el lupus eritematoso sistémico. UpToDate .
- Caltran, D., & Appel, G. (2020). Tratamiento y pronóstico de la nefropatía por IgA. UpToDate.
- Cheung, C., & Barratt, J. (2020). Presentación clínica y diagnóstico de la nefropatía por IgA. UpToDate.
- Fervenza, F., & Sethi, S. (2020). Glomerulonefritis membranoproliferativa: clasificación, características clínicas y diagnóstico. UpToDate.
- Goldman-Cecil Tratado de medicina Interna. (2016). Enfermedades glomerulares y síndromes nefróticos. Barcelona, España: Elsevier.
- Kashtan, & Clifford. (2020 ). Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del síndrome de Alport (nefritis hereditaria). UpToDate.
- Nasr, S., Radhakrishnan, & D'Agati, V. (2020). Glomerulonefritis asociada a estafilococos en adultos. UpToDate.
- Wallace, D., & Gladman, D. (2020 ). Manifestaciones clínicas y diagnóstico del lupus eritematoso sistémico en adultos. UpToDate.

## ANEXOS



**Labpato.com**  
Patología, Biología Molecular, Inmunohistoquímica e Inmunología

LABORATORIO DE PATOLOGÍA, BIOLOGÍA MOLECULAR,  
INMUNOHISTOQUÍMICA E INMUNOLOGÍA  
DR. JORGE UGALDE PUYOL  
Planta Baja Edificio Consultorio Santa Inés, Daniel Córdova  
& Federico Proaño. Telefonos: 2839 - 252 2831-461  
Email: Lab\_patologia@lrvz.com \*www.labpato.com

---

Paciente <b>JIMMY GABRIEL GOMEZ LOZANO</b>	Edad 22	Servicio ENVIAR MAIL DR.	Codigo 92.098
Fecha de Emisión 12-agosto-2020		Médico Solicitante: Dr(a) <b>CARLOS OMAR QUIZPE T</b>	

---

**BIOPSIA**


Material Enviado	BIOPSIA RENAL.
Cuadro Clínico	BIOPSIA RENAL.
Operación Practicada	BIOPSIA RENAL.
Diagnóstico	ESTUDIO.

**INFORME HISTOPATOLOGICO**

Diagnóstico	<p>BIOPSIA RENAL: BIOPSIA RENAL: NÚMERO DE CILINDROS: DOS INCLUSIÓN PARAFINA: HE,PAS,MASSON. INMUNOFLOURESCENCIA: IGG,IgM,C,IgA, K Y L.</p> <p>CONCLUSIÓN DIAGNÓSTICA: CONSISTENTE NEFROPATIA POR IGA, (BERGER)</p> <p>NOTA: LOS HALLAZGOS DEBEN RELACIONARSE CON EL CUADRO CLÍNICO.</p>
Código	28. jsm
Descripción Macroscópica	Se recibe para estudio dos cilindros de parénquima renal. Técnicas especiales de histoquímica: HE,MASSON,PAS. Técnica de inmunofluorescencia: IgG,IgA,IgM, C, K y L.
Descripción Microscópica	<p>BIOPSIA RENAL: NÚMERO DE CILINDROS: Dos INCLUSIÓN PARAFINA: HE,PAS,MASSON. INMUNOFLOURESCENCIA: IgG, IgM, C: IgA. ; K y L. CORTICAL: 70% MEDULAR: 30% NÚMERO DE GLOMERULOS: 26 Esclerosados: 0 Parcial esclerosados: 0 Conservados: 26</p> <p>Descripción: Los glomerulos se encuentran conservados, no existe aumento de la celularidad ni cambios de tipo hialino fibroso. La inmunofluorescencia evidencia positividad en pequeños grumos y a nivel mesangial de IgA (focal). El resto de anticuerpos investigados son negativos. TUBULOS: atrofia: negativo ; Tubulitis: negativo INTERSTICIO: Infiltración: negativo fibrosis: 0%</p>

---

Asentamiento.



**DR. JORGE UGALDE P.**  
ANATOMOPATOLOGO

**Med. Xavier Sarango Martínez<sup>1</sup>**  
Médico General  
Investigador Independiente  
Ecuador  
 <https://orcid.org/0000-0002-5793-0984>

**Med. Cristian Galarza Sánchez<sup>2</sup>**  
Médico internista  
Investigador Independiente  
Ecuador  
 <https://orcid.org/0000-0002-7410-6313>

**Med. Luis Valle Imaicela<sup>3</sup>**  
Médico General  
Investigador Independiente  
Ecuador  
 <https://orcid.org/0000-0002-1648-9053>

**Med. Karin Espinoza Jumbo<sup>4</sup>**  
Médico General  
Investigador Independiente  
Ecuador  
 <https://orcid.org/0000-0001-9658-7739>

Sarango Martínez X; Galarza Sánchez C; Valle Imaicela L; Espinoza Jumbo K. Paciente de 21 años, con cuadro de COVID-19, microalbuminuria e hipertensión secundaria. A propósito de un caso. Metro Ciencia [Internet]. 30 de noviembre de 2021; 29(Supple2):29-35. <https://doi.org/10.47644/MetroCiencia/vol29/supple1/2021/29-35>