

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRAN"

IMPORTANCIA DE LA HIPERURICEMIA EN
PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

P R E S E N T A :

ANTONIO CACHAFEIRO VILAR

Marina Rull

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARINA RULL GABAYET



MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DEL 2005

0351807



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

IMPORTANCIA DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES
CON TRASPLANTE RENAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

ANTONIO CACHAFEIRO VILAR

SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE GRADO
DIVISION DE ESTUDIOS DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de enseñanza

Dr. Jorge Alcocer Varela
Investigador Titular y
Profesor Titular del Curso
de la Especialización en
Reumatología


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Marina Rull Gabayet
Director de Tesis

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DEL 2005

Agradecimientos:

A mis padres y familiares por apoyarme en todo momento.

A mis maestros por trasmitirme sus enseñanzas.

A Ana por estar siempre a mi lado y ayudarme a ser una mejor persona.

En memoria al Dr. Donato Alarcón Segovia

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ANTONIO CACIPEIRO VILAR

FECHA: 27 de Septiembre 2005

TIPORA: Cacipeiro Vilar

Introducción

La hiperuricemia está relacionada con el desarrollo de gota, nefrolitiasis y nefropatía por cristales. Actualmente se propone como factor independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, participante del síndrome metabólico y se discute su papel en la progresión de la insuficiencia renal por mecanismos independientes al depósito de cristales en el riñón. Aproximadamente el 18.8% de los pacientes con hiperuricemia desarrollan gota en un período de seguimiento de 5 años. Este riesgo es proporcional a los niveles de ácido úrico, siendo de 30% para aquellos con niveles superiores a 10mg/dl y de 0.6% para aquellos con niveles inferiores a 7mg/dl ⁽¹⁾. El riesgo anual de desarrollar litiasis es de 1% para aquellos pacientes con gota y 0.27% para los pacientes que solo tienen hiperuricemia ⁽²⁾.

Los valores normales de ácido úrico se establecen de forma arbitraria, ya que no es posible separar un grupo de pacientes hiperuricémicos de uno de normouricémicos en estudios de población. Esto es debido a que la distribución de los valores de ácido úrico es unimodal con un sesgo hacia los niveles elevados. Tomando en cuenta estudios estadísticos, así como la experiencia clínica, los límites superiores propuestos y medidos por espectrofotometría enzimática son de 7.0mg/dl para los hombres y 6.0mg/dl para las mujeres. Estos niveles superiores tienen un significado fisiológico ya que se acercan al límite de solubilidad teórica del urato monosódico en el suero, principalmente en hombres ⁽³⁾.

Aunque se estima que los factores genéticos están involucrados en un 40% de los casos de hiperuricemia se piensa que más de un gen participa en el metabolismo del ácido úrico y por consiguiente en la mayoría de los casos es difícil establecer cual es el gen principal. Los factores ambientales son múltiples y los más frecuentes son los dietéticos incluyendo el consumo de alcohol y algunos medicamentos (diuréticos, ciclosporina, bajas dosis de salicilatos) ⁽⁴⁾.

La participación de la hiperuricemia en el desarrollo y progresión de la insuficiencia renal ha sido controvertida y hasta hace algunos años se consideraba que era producto del deterioro de la función renal ^(5,6). Se han desarrollado modelos en ratas con hiperuricemia, las cuales fueron tratadas con ácido oxónico (inhibidor de la uricasa). Estas ratas desarrollan hiperuricemia leve sin depósito de cristales en el riñón, hipertensión y daño renal intersticial asociado a la activación del sistema renina-angiotensina ⁽⁷⁾. Además, presentan daño de la arteriola aferente independiente de las variaciones en la presión arterial. El daño vascular ocurre en parte por la proliferación de las células del músculo liso vascular inducida por el ácido úrico y por la activación del sistema renina angiotensina. Nakagawa encontró que las ratas hiperuricémicas desarrollan hipertrofia glomerular en 7 semanas y esto va seguido de albuminuria e incremento de la gloméruloesclerosis y la fibrosis túbulo intersticial a los 6 meses ⁽⁸⁾. Lo más importante es que este daño ocurrió por una vía independiente del depósito de cristales en el riñón.

Se conoce que la hiperuricemia promueve la proliferación del músculo liso vascular, la peroxidación de lípidos, la oxigenación de lipoproteínas de baja densidad, favorece la producción de radicales libres de oxígeno e incrementa la adhesividad y agregación plaquetaria. Esto condiciona disfunción endotelial con probable desarrollo de arteriosclerosis y trombosis. Aunque la participación del ácido úrico en el desarrollo de eventos cardiovasculares ha sido controversial, hay evidencia que sugiere que el mismo puede considerarse un factor de riesgo independiente ⁽⁹⁾.

El síndrome metabólico caracterizado por obesidad, dislipidemia, hipertensión e hiperglicemia se ha asociado a un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares en la población general. Este síndrome es frecuente en los pacientes con gota, y algunos estudios demuestran que el 86% de los pacientes con gota tienen criterios para el mismo. Un mecanismo que explica la presencia de hiperuricemia en este síndrome es el hiperinsulinismo el cual promueve la reabsorción de sodio y uratos en el túbulo proximal ⁽²⁾.

Los pacientes que reciben trasplantes de órganos son un grupo en el cual se ha identificado la presencia de hiperuricemia y de gota en un mayor porcentaje y con una presentación más temprana que en la población general. Parte de esto se ha atribuido en el caso de los trasplantes renales a la disminución en la excreción de ácido úrico, al uso de diuréticos y como factor primordial e incluso considerado el factor más importante en los otros tipos de trasplantes, al uso de ciclosporina ⁽⁹⁾.

En la era pre-ciclosporina se encontraba hiperuricemia en el 25% de los pacientes trasplantados renales pero su prevalencia ha aumentado hasta un 80% luego del uso frecuente de este inmunosupresor ⁽⁹⁾. En otros trasplantes de órganos sólidos la hiperuricemia también es frecuente, encontrándose en el 14- 50% de los trasplantes de hígado y en el 30% de los cardíacos. Se desconoce porqué los episodios de gota son más frecuentes en los pacientes con trasplante renal y cardíaco, y raros en los pacientes con trasplante hepático. Se ha encontrado que los pacientes con enfermedades renales y cardíacas tienen habitualmente una historia previa de hiperuricemia que hasta el momento se ha atribuido al uso de diuréticos ^(10,11). Hay estudios que sugieren la participación de la ciclosporina como el factor más importante. Ben Hmida y col encontraron en 30 pacientes con trasplante renal que recibían ciclosporina la presencia de gota en 4 de ellos y solo en un caso esta se asoció a disminución de la función renal. La gota se desarrolló en 2 de los pacientes en los primeros 3 años post trasplante y en los otros 2 entre los 3-6 años ⁽¹²⁾.

En un estudio realizado por Hsiao-Yi-Lin y col. en pacientes trasplantados renales el cual incluyó 129 tratados con ciclosporina y 168 que recibían azatioprina, encontraron que de los pacientes con una función estable del injerto la presencia de hiperuricemia era más frecuente en los pacientes con ciclosporina (84%) que en los pacientes que recibían azatioprina (30%) con una diferencia estadística ($p= 0.0001$). También demostraron que la hiperuricemia se exacerbaba por el uso de diuréticos y que los niveles séricos de ciclosporina no tenían relación con los valores de ácido úrico en sangre ⁽¹³⁾.

Delaney y col estudiaron a 293 trasplantados renales, 203 de ellos con ciclosporina y 90 con azatioprina. El grupo de ciclosporina tuvo un seguimiento de 45 ± 8 meses y el de azatioprina 103 ± 21 meses. Encontraron hiperuricemia en el 82% de los pacientes tratados con ciclosporina y 28% en los tratados con azatioprina ($p < 0.001$). El tiempo del desarrollo de la hiperuricemia fue más corto en el grupo de ciclosporina (1.7 ± 0.7 años) que en el grupo de azatioprina (5.8 ± 1.6 años). El grupo de ciclosporina tuvo más gota (28%) que el de azatioprina (6%) con una $p < 0.001$. Los factores principales para el desarrollo de gota fueron el grado de hiperuricemia y el sexo masculino ⁽¹⁴⁾.

Un problema encontrado en la mayoría de los estudios es que no se establecen valores de hiperuricemia y no se define gota claramente. Además no se puede saber si se refieren a incidencia o prevalencia de hiperuricemia o gota por que en la mayoría de los casos no describen las características de los pacientes previos al trasplante.

Hay varios mecanismos que explican el desarrollo de hiperuricemia en los trasplantados que reciben ciclosporina, pero se cree que la reabsorción aumentada de ácido úrico en el túbulo proximal y la disminución en la tasa de filtración glomerular secundaria a la vasoconstricción de la arteriola aferente son los principales ⁽¹⁵⁾.

Estudios previos refieren que la gota en los pacientes trasplantados se desarrolla con menor tiempo de hiperuricemia y con la presencia de mas tofos, así como su localización en sitios poco usuales como hombros, caderas y articulaciones sacroilíacas. Se ha relacionado esto con el uso crónico de esteroides y una vez más con la ciclosporina ⁽¹⁶⁾.

Es importante señalar que el tratamiento de la hiperuricemia y la gota en los pacientes trasplantados representa un reto dado las interacciones existentes entre algunos fármacos como la azatioprina y el alopurinol. Este último potencia la toxicidad medular al inhibir la xantina oxidasa. El uso de la colchicina puede producir mioneuropatía, atribuida en algunos casos a la interacción con ciclosporina y en otros casos al desarrollo de falla renal ^(17,18). Además, es necesario el cuidado en el uso de anti inflamatorios y en el uso de uricosúricos en aquellos pacientes con función renal disminuida.

En un estudio previo de nuestro departamento de 131 pacientes trasplantados renales sin hiperuricemia previa al trasplante, 92 desarrollaron hiperuricemia después del trasplante pero solo 2 tuvieron gota. La gota se presentó luego de 9 y 14.7 años con hiperuricemia. El 83.2% de estos pacientes recibieron ciclosporina y en forma interesante, se observó que la probabilidad de desarrollar gota postrasplante solo fue de 1.5% a pesar de que el 70% desarrolló hiperuricemia.

Definición del problema

Se ha observado que la hiperuricemia y la gota son más frecuentes en los pacientes trasplantados que en la población general. Hasta el momento la ciclosporina y la disminución de la función renal son considerados los principales causantes. No se han estudiado otros factores y no se sabe el papel de la hiperuricemia previa al trasplante. Esta última pudiera relacionarse a mayor incidencia de gota además de un mayor deterioro en la función renal.

Justificación

La hiperuricemia conlleva a morbilidad importante en el paciente trasplantado por los cuadros de artritis y por las interacciones farmacológicas asociadas a su tratamiento. Se ha implicado a la hiperuricemia por si sola en el deterioro de la función renal y como factor de riesgo cardiovascular. Debemos conocer si la hiperuricemia pre y post trasplante renal participa en el deterioro de la función renal, en la hipertensión y en la mayor incidencia de gota.

Hipótesis

Hay otros factores asociados al desarrollo de gota en los trasplantados renales, ajenos al uso de la ciclosporina. La presencia de hiperuricemia previa al trasplante se relaciona con mayor número de episodios de gota y con mayor deterioro de la función renal.

Definición del problema

Se ha observado que la hiperuricemia y la gota son más frecuentes en los pacientes trasplantados que en la población general. Hasta el momento la ciclosporina y la disminución de la función renal son considerados los principales causantes. No se han estudiado otros factores y no se sabe el papel de la hiperuricemia previa al trasplante. Esta última pudiera relacionarse a mayor incidencia de gota además de un mayor deterioro en la función renal.

Justificación

La hiperuricemia conlleva a morbilidad importante en el paciente trasplantado por los cuadros de artritis y por las interacciones farmacológicas asociadas a su tratamiento. Se ha implicado a la hiperuricemia por si sola en el deterioro de la función renal y como factor de riesgo cardiovascular. Debemos conocer si la hiperuricemia pre y post trasplante renal participa en el deterioro de la función renal, en la hipertensión y en la mayor incidencia de gota.

Hipótesis

Hay otros factores asociados al desarrollo de gota en los trasplantados renales, ajenos al uso de la ciclosporina. La presencia de hiperuricemia previa al trasplante se relaciona con mayor número de episodios de gota y con mayor deterioro de la función renal.

Objetivo Primario

- 1- Describir las complicaciones asociadas a la presencia de hiperuricemia previa al trasplante y su persistencia posterior al mismo.

Objetivos Secundarios

- 1- Describir los cuadros de gota (número, tipo de articulación afectada y presencia de tofos).
- 2- Establecer si la presencia de hiperuricemia previa al trasplante y su persistencia posterior al mismo se relaciona con un mayor deterioro de la función renal.
- 3- Describir las complicaciones en el tratamiento de la hiperuricemia y la gota en este grupo de pacientes.
- 4- Investigar la relación entre la hiperuricemia y el síndrome metabólico en los trasplantados renales.

Diseño del Estudio

Tipo de Estudio

Estudio descriptivo de una cohorte retrospectiva.

Selección de la población

Se solicitó el registro de pacientes sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán desde agosto de 1989 hasta marzo del 2003. En este registro se encontraron 394 pacientes. De estos pacientes se seleccionaron sólo aquellos con historia previa demostrada de hiperuricemia y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Se encontraron 118 pacientes con hiperuricemia previa al trasplante, de los cuales se excluyeron 11 por haber presentado cuadros previos de gota.

Criterios de Inclusión

Que el trasplante renal se haya realizado y seguido en el INCMNSZ por lo menos por un año. Tener hiperuricemia previa al trasplante. En aquellos pacientes con más de un trasplante renal solo se consideró el primero.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron a los pacientes con menos de 1 año de seguimiento post-trasplante. Fueron excluidos también aquellos pacientes que no contaban en su expediente clínico con todos los datos necesarios. Además, se excluyeron a los pacientes con gota previa al trasplante.

Período de Estudio

Se realizó el seguimiento de los pacientes desde el momento del trasplante hasta la fecha de su última consulta, muerte o pérdida del seguimiento. En aquellos pacientes que recibían un segundo trasplante se suspendió su seguimiento en el momento que eran trasplantados por segunda vez.

Variables

Se incluyeron variables demográficas, antecedentes familiares, presencia de enfermedades previas (diabetes, hipertensión y dislipidemia), desarrollo de gota, uso de fármacos inmunosupresores, falla del injerto (Apéndice 1) y regreso a diálisis. Además se establecieron las características de los episodios de gota (número de episodios, presencia de tofos, tiempo post-trasplante).

Se consideró hiperuricemia como valores mayores de 6mg/dl en mujeres y de 7mg/dl en hombres. Hiperuricemia persistente se definió como dos mediciones de ácido úrico arriba de los valores establecidos con 3 meses de diferencia tanto antes como después del trasplante. Se registraron los niveles de ácido úrico posterior al trasplante y se definió la variable ácido úrico post-trasplante como los niveles del mismo en la primera oportunidad que se detectaba hiperuricemia.

Definimos gota de acuerdo a los criterios de 1977 (Apéndice 2). Utilizamos los parámetros establecidos para el diagnóstico de síndrome metabólico en el ATP III para definir dislipidemia, hipertensión e intolerancia a la glucosa (Apéndice 3). Además se documentó el índice de masa corporal para clasificar a los pacientes en sobrepeso o con obesidad. Definimos insuficiencia renal como el regreso a diálisis.

Análisis Estadístico

La comparación de las variables continuas se realizó con la prueba no paramétrica de U-de Mann-Whitney. La comparación de las variables nominales (binarias) se realizó con la prueba no paramétrica exacta de Fisher de dos colas. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$. Se realizaron análisis multivariados por prueba de regresión logística no condicional.

Resultados

El número de pacientes estudiados fue de 105 encontrándose 54 mujeres (51.4%) y 51 hombres (48.6%). La mediana de edad al momento del trasplante fue de 33.4 años (16-66). El tiempo de seguimiento fue de 76.8 meses (24-196) y fallecieron 3 pacientes durante el seguimiento.

En el 42.9% de los pacientes no se pudo determinar la causa de la insuficiencia renal previo al trasplante. Las principales causas establecidas fueron la glomerulopatía primaria (18.1%) y las colagenopatías (12.4%). (Tabla 1)

TABLA 1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

Patología	n	%
Desconocida	45	42.9
Glomerulopatía primaria	19	18.1
Colagenopatía	13	12.4
Otras	9	8.6
Diabetes	7	6.7
Riñones poliquísticos	6	5.7
Hipertensión	5	
Alport	1	1
Total	105	100.0

El tipo de trasplante realizado con mayor frecuencia fue el de donante vivo relacionado en un 74.3% de los casos seguido por el cadavérico en un 19% de los casos y del donador vivo no relacionado en un 6.7%.

El 51.4% de los pacientes compartían 1 haplotipo, mientras que el 31.4% de los pacientes no compartían ningún haplotipo. (Tabla 2).

TABLA 2 NÚMERO DE HAPLOTIPOS COMPARTIDOS

Haplotipos compartidos	n	%
0	33	31.4
1	54	51.4
2	16	15.2
Desconocido	2	2.0
Total	105	100.0

La diabetes y la hipertensión fueron los principales antecedentes familiares encontrados en estos pacientes. Solo hubo 3 pacientes que tenían algún familiar con gota. (Tabla 3)

TABLA 3 ANTECEDENTES FAMILIARES

Antecedentes Familiares	%
Gota	2.9
Diabetes	45.7
Hipertensión	29.5
Dislipidemia	2.9

La mediana del ácido úrico antes del trasplante fue de 9.23mg/dl (6.6-18.6).

Todos los pacientes recibieron prednisona y la misma no fue suspendida en ningún paciente durante todo el seguimiento. Un total de 91 pacientes (86.7%) recibieron ciclosporina y 98 pacientes (93.3%) azatioprina.

El tabaquismo antes del trasplante se encontró en 32.4% de los pacientes, no se pudo determinar cuantos pacientes continuaron con este hábito posterior al trasplante. La hipertensión fue la principal enfermedad asociada en estos pacientes antes del trasplante, aunque solo en 5 pacientes se consideró que era la causa principal de la falla renal. (Tabla 4)

TABLA 4 ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

	n	%
Hipertensión	19	18.1
Diabetes	7	6.7
Dislipidemia	6	5.7
Consumo de alcohol	12	11.4
Tabaquismo	34	32.4

61 pacientes tuvieron falla del injerto (58.1%), siendo el rechazo y la nefropatía del injerto las principales causas. (Tabla 5).

TABLA 5 FALLA DEL INJERTO

Falla del Injerto	n	%
Rechazo agudo	19	18.1
Rechazo crónico	13	12.4
Nefropatía del injerto	13	12.4
Toxicidad por ciclosporina	9	8.6
Alteraciones mecánicas	1	1.0
Recaída de la enfermedad	6	5.7
Total con falla	61	58.1
Sin falla del injerto	44	41.9
Total	105	100.0

Posterior al trasplante 71(67.6%) pacientes desarrollaron hipertensión, 73 (69.5%) pacientes dislipidemia y 16 (15.2%) intolerancia a la glucosa.

Hubo 10 eventos cardiovasculares, de estos 8 fueron por cardiopatía isquémica y 2 eventos cerebrovasculares. De los 10 pacientes con eventos cardiovasculares 8 tenían hiperuricemia, pero ninguno desarrolló gota.

Hiperuricemia

Un total de 78 (74.3%) pacientes continuaron con hiperuricemia posterior al trasplante mientras que 27 (25.7%) no presentaron hiperuricemia durante su seguimiento.

Los antecedentes familiares en aquellos pacientes que continuaron con hiperuricemia posterior al trasplante no fueron diferentes al compararse con aquellos pacientes que ya no la presentaron. (Tabla 6 A)

TABLA 6A CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ANTES DEL TRASPLANTE

	Con hiperuricemia post trasplante	Sin hiperuricemia post trasplante	P
Gota familiar n(%)	2 (3)	1(4)	1.00
Hipertensión familiar n(%)	24 (31)	7 (26)	0.81
Dislipidemia familiar n(%)	3 (4)	0 (0)	0.57
Diabetes familiar n(%)	33 (42)	15 (56)	0.27
Total de Pacientes	78	27	

De los 78 pacientes que continuaron con hiperuricemia posterior al trasplante 40 fueron hombres y 38 mujeres.

Aquellos pacientes con un mayor índice de masa corporal antes del trasplante tuvieron más riesgo de permanecer con hiperuricemia posterior al trasplante ($p=0.006$). (Tabla 6 B)

TABLA 6B CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ANTES DEL TRASPLANTE

	Con hiperuricemia post trasplante	Sin hiperuricemia post trasplante	P
Edad al trasplante X ± DE	32.6±11.3	36.6±9.8	0.16
Género H/M	40/38	11/16	0.34
Alcoholismo n(%)	8 (10)	4 (15)	0.5
Tabaquismo n(%)	24 (31)	10 (37)	0.64
Índice de masa corporal X ± DE	23.7±4.3	21.2±3.4	0.006
Hipertensión n(%)	16 (21)	3 (11)	0.39
Diabetes n(%)	2 (3)	5(19)	0.012
Dislipidemia n(%)	5 (6)	1 (4)	1
Ácido úrico pre-trasplante X ± DE	9.3±1.9	9.1±1.7	0.63
Total de Pacientes	78	27	

La presencia de diabetes antes del trasplante fue mayor en aquellos pacientes que permanecieron sin hiperuricemia posterior al mismo. ($p=0.012$)

El uso de ciclosporina no fue estadísticamente significativo entre los pacientes que continuaron con hiperuricemia y aquellos que normalizaron cifras de ácido úrico posterior al trasplante. ($p= 0.19$)

El uso de diuréticos y de micofenolato mofetil se asoció de forma significativa a la permanencia de hiperuricemia posterior al trasplante. (Tabla 7)

TABLA 7 FÁRMACOS UTILIZADOS EN PACIENTES DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Fármaco	Con Hiperuricemia post trasplante	Sin Hiperuricemia post trasplante	p
Prednisona n (%)	78 (100)	27 (100)	1.00
Ciclosporina n (%)	70 (90)	21 (78)	0.19
Azatioprina n (%)	72 (92)	26 (96)	0.67
Micofenolato n (%)	33 (42)	5 (19)	0.03
Tacrolimus n (%)	9 (12)	6 (22)	0.21
Rapamicina n (%)	7 (9)	3 (11)	0.72
Diuréticos n (%)	17 (22)	1 (4)	0.04
Total de Pacientes	78	27	

De los 78 pacientes que permanecieron con hiperuricemia, 59 desarrollaron hipertensión posterior al trasplante ($p=0.004$). (Tabla 8)

TABLA 8 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POSTERIOR AL TRASPLANTE

	Con hiperuricemia post trasplante	Sin hiperuricemia post trasplante	P
Hipertensión n(%)	59 (76)	12 (44)	0.004
Dislipidemia n(%)	56 (72)	17 (63)	0.47
Intolerancia a la glucosa n (%)	8 (10)	8 (30)	0.03
IMC Kg/m ² X ± DE	26.5 ± 5.2	24.8 ± 4.3	0.13
Depuración en última consulta ml/min X ± DE	58.7 ± 25.9	74.1 ± 18.7	0.005
Falla del injerto n(%)	51 (65)	10 (37)	0.013
Total de pacientes	78	27	

Un total de 16 pacientes desarrollaron intolerancia a la glucosa, 8 en el grupo de hiperuricemia y 8 en el grupo sin hiperuricemia ($p=0.03$).

Los pacientes que continuaron con hiperuricemia tuvieron una menor depuración en la última consulta ($p=0.005$) y presentaron mas falla del injerto. ($p=0.013$)

En aquellos pacientes que continuaron con hiperuricemia posterior al trasplante su depuración fue de 63.3 ± 22.5 ml/m en el momento en que se detectó por primera vez hiperuricemia post-trasplante.

Al definir en que momento posterior al trasplante se presentaba nuevamente hiperuricemia encontramos que el 28% de los pacientes presentaba hiperuricemia en los primeros 6 meses, 48% antes de un año y el 68% en menos de 2 años. La mediana de desarrollo de hiperuricemia posterior al trasplante fue de 1.78 (0.09-9.62) años.

No encontramos relación entre el permanecer con hiperuricemia y el número de haplotipos que se compartían.

Gota

De los pacientes con hiperuricemia 12 desarrollaron gota. La mediana de tiempo para el desarrollo de ésta, posterior al trasplante fue de 3.7 (0.9 - 7.8) años.

No se encontraron diferencias entre los antecedentes personales y familiares de los pacientes que desarrollaron gota y aquellos que no. (Tabla 9A)

TABLA 9A CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ANTES DEL TRASPLANTE

	Con Gota	Sin Gota	p
Gota familiar n (%)	1 (8)	2 (2)	0.31
Hipertensión familiar n (%)	4 (33)	27 (29)	0.75
Dislipidemia familiar n (%)	0	3 (3)	1.00
Diabetes familiar n (%)	5 (42)	43 (46)	1.00
Total de pacientes	12	93	

La distribución por género en aquellos pacientes que presentaron gota fue de 8 hombres y 4 mujeres. (Tabla 9B)

TABLA 9B CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ANTES DEL TRASPLANTE

	Con Gota	Sin Gota	p
Edad al trasplante X ± DE	34.3 ± 13.1	33.4 ± 10.7	0.78
Género H/M	8/4	43/50	0.23
Alcoholismo n(%)	2 (17)	10 (11)	0.63
Tabaquismo n(%)	5 (42)	29 (31)	0.52
Índice de masa corporal X ± DE	24.5 ± 4.4	22.9 ± 4.2	0.23
Hipertensión n(%)	2 (17)	17 (18)	1.00
Diabetes n(%)	0	7 (8)	1.00
Dislipidemia n(%)	0	6 (6)	1.00
Ácido úrico pre-trasplante X ± DE	9.5 ± 1.4	9.2 ± 1.9	0.6
Mediana mg/dl	9.7	8.6	0.29
Total de pacientes	12	93	

El ácido úrico al momento del cuadro de gota fue de 8.64 mg/dl (6.4-14.2).

Se encontró que 4 pacientes debutaron con afección de la primera metatarsofalángica (podagra) y 6 presentaron eventos subsecuentes (2-7 eventos). 4 pacientes desarrollaron tofos. Otras articulaciones frecuentemente afectadas fueron los tobillos, rodillas, y carpos.

Dos pacientes presentaron leucopenia al utilizar alopurinol con azatioprina, la cual mejoró al ajustar la dosis. Un paciente presentó miopatía que se asoció al uso de colchicina.

Los niveles de ácido úrico antes del trasplante fueron discretamente superiores en los pacientes que desarrollaron gota ($p=0.6$).

Con respecto al uso de fármacos, solo el empleo de diuréticos en el momento de la gota tuvo significancia estadística. ($p=0.005$) (Tabla 10)

TABLA 10 FÁRMACOS UTILIZADOS EN LOS PACIENTES POSTERIOR AL TRASPLANTE

Fármaco	Con Gota	Sin Gota	p
Prednisona n (%)	12 (100)	93 (100)	1.00
Ciclosporina n (%)	11 (92)	80 (86)	1.00
Azatioprina n (%)	12 (100)	86 (92)	1.00
Micofenolato n (%)	61 (50)	32 (34)	0.34
Tacrolimus n (%)	0	15 (16)	0.21
Rapamicina n (%)	1 (8)	9 (10)	1.00
Diuréticos n (%)	6 (50)	12 (13)	0.005
Total de pacientes	12	93	

Aquellos pacientes que presentaron gota tuvieron una depuración de creatinina menor en la última consulta (54.4 ± 27.7) que los que no la presentaron (63.7 ± 24.7) aunque esta diferencia no tuvo significancia estadística. ($p=0.41$). (Tabla 11)

TABLA 11 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON GOTA POSTERIOR AL TRASPLANTE

	Con Gota	Sin Gota	p
Hipertensión n(%)	9 (75)	62 (67)	0.75
Dislipidemia n(%)	9 (75)	64 (69)	0.75
Intolerancia a la glucosa n (%)	1 (8)	15 (16)	0.69
IMC Kg/m ² X ± DE	27.7 ± 5.8	25.8 ± 4.9	0.31
Depuración en última consulta ml/min X ± DE	54.4 ± 27.7	63.7 ± 24.7	0.41
Falla del injerto n(%)	9 (75)	52 (56)	0.35
Total de pacientes	12	93	

Falla Renal

Un total de 15 pacientes regresaron a diálisis y 5 requirieron un segundo trasplante. De los 15 pacientes que regresaron a diálisis, todos recibían ciclosporina ($p=0.21$), todos tenían hiperuricemia ($p<0.001$) y 3 desarrollaron gota.

No hubo diferencias significativas con respecto a los antecedentes familiares y el regreso a diálisis. (Tabla 12A)

TABLA 12A CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES QUE REGRESARON A DIÁLISIS

	Regreso a diálisis	No regreso a diálisis	p
Gota familiar n (%)	0	3 (3)	1.00
Hipertensión familiar n (%)	3 (20)	28 (31)	0.54
Dislipidemia familiar n (%)	0	3 (3)	1.00
Diabetes familiar n (%)	7 (47)	41 (46)	1.00
Total de Pacientes	15	90	

Niveles altos de ácido úrico antes del trasplante se asociaron a mayor deterioro de la función renal y regreso a diálisis ($p=0.01$). (Tabla 12B)

TABLA 12B CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES QUE REGRESARON A DIÁLISIS

	Regreso a diálisis	No regreso a diálisis	p
Edad al trasplante X ± DE	27.7 ± 8.3	34.4 ± 11.1	0.02
Género H/M	10/5	41/49	0.17
Alcoholismo n(%)	1 (7)	11 (12)	1.00
Tabaquismo n(%)	5 (33)	29 (32)	0.33
Índice de masa corporal X ± DE	23.1 ± 4.0	23.1 ± 4.3	0.77
Hipertensión n(%)	3 (20)	16 (18)	0.73
Diabetes n(%)	1 (7)	6 (7)	1.00
Dislipidemia n(%)	2 (13)	4 (4)	0.2
Ácido úrico pre- trasplante X ± DE	10.3 ± 1.9	9.0 ± 1.8	0.01
Total de pacientes	15	90	

No se encontró ninguna asociación de uso de fármacos posterior al trasplante con el regreso a diálisis. (Tabla 13)

TABLA 13 FÁRMACOS UTILIZADOS POSTERIOR AL TRASPLANTE EN PACIENTES QUE REGRESARON A DIÁLISIS

Fármaco	Regreso a diálisis	No regreso a diálisis	p
Prednisona n (%)	15 (100)	90 (100)	1.00
Ciclosporina n (%)	15 (100)	76 (84)	0.21
Azatioprina n (%)	15 (100)	83 (92)	0.59
Micofenolato n (%)	6 (40)	32 (36)	0.78
Tacrolimus n (%)	0	15 (17)	0.12
Rapamicina n (%)	0	10 (11)	0.35
Diuréticos n (%)	4 (27)	14 (16)	0.28
Total de pacientes	15	90	

Aquellos que regresaron a diálisis tuvieron luego del trasplante niveles más altos de ácido úrico (8.7 ± 1.9) al compararlos con los otros pacientes (7.9 ± 1.3). (Tabla 14)

TABLA 14 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE REGRESARON A DIÁLISIS

	Regreso a diálisis	No regreso a diálisis	p
Hipertensión n(%)	13 (87)	58 (64)	0.14
Dislipidemia n(%)	8 (53)	65 (72)	0.22
Intolerancia a la glucosa n (%)	2 (13)	14 (16)	1.00
IMC Kg/m ² X ± DE	26.1 ± 5.2	26.1 ± 5.0	0.78
Niveles de ácido úrico postrasplante X ± DE	8.7 ± 1.9	7.9 ± 1.3	0.08
Hiperuricemia n (%)	15 (100)	63 (70)	<0.001
Gota n (%)	3 (20)	9 (10)	0.37
Total de pacientes	15	90	

De estos 15 pacientes que regresaron a diálisis 3 presentaron eventos cardiovasculares y 13 desarrollaron hipertensión pero esto no fue significativo. ($p= 0.141$).

Un total de 8 pacientes de este grupo compartía un haplotipo, 5 ninguno y 2 pacientes compartían 2 haplotipos.

De estos 15 pacientes 8 presentaron rechazo, 4 nefropatía del injerto y 2 toxicidad por ciclosporina. (Tabla 15)

TABLA 15 FALLA DEL INJERTO EN LOS PACIENTES QUE REGRESARON A DIÁLISIS

	Regreso a diálisis (%)	No regreso a diálisis (%)
Rechazo agudo	33	30
Rechazo crónico	20	22
Nefropatía del injerto	27	20
Toxicidad por ciclosporina	13	15
Alteraciones mecánicas	0	2
Recaída de la enfermedad	7	11

$p = 0.72$

Análisis Multivariados

Se analizaron aquellas variables relacionadas con la permanencia de hiperuricemia posterior al trasplante, encontrándose que el uso de diuréticos establece una razón de momios de 15.7, la hipertensión de 4.7 y el mofetil micofenolato de 4.1. (Tabla 16)

TABLA 16 VARIABLES RELACIONADAS A PERMANECER CON HIPERURICEMIA POSTERIOR AL TRASPLANTE

Variable	Razón de Momios	IC 95%	p
IMC	1.2	0.9-1.4	0.07
Hipertensión post-trasplante	4.7	1.3-16.6	0.02
Diurético	15.8	1.3-195.4	0.03
Micofenolato	4.1	0.9-17.2	0.05
Falla del injerto	1.4	0.4-4.7	0.57

Al realizar un análisis multivariado de los factores involucrados en el deterioro del trasplante y regreso a diálisis encontramos que sólo los niveles de ácido úrico pre-trasplante son significativos, con una razón de momios de 1.34 (1.0-1.8 IC 95%) ($p=0.047$).

Discusión

Hasta el momento lo encontrado en la literatura describe que del 70 al 80% de los pacientes con trasplante renal tienen hiperuricemia. También se ha descrito que estos pacientes presentan gota de forma temprana, más agresiva y con más tofos. Se ha atribuido esto al uso de ciclosporina, a la disminución de la función renal y al uso de diuréticos. Pero nos llama la atención que la gota no sea un problema con el uso de ciclosporina en otras entidades y que además la hiperuricemia y gota sean menos frecuentes en el trasplante de otros órganos.

Tomando en cuenta lo anterior se realizó un primer estudio tratando de esclarecer que pasaba con aquellos pacientes que no tenían hiperuricemia antes del trasplante y así conocer cual era la incidencia real de hiperuricemia y gota en los trasplantados renales. Como era esperado la mayoría recibió ciclosporina (80%) y un gran porcentaje de estos pacientes tuvieron hiperuricemia (70%). Sin embargo, la gota no fue frecuente, sólo hubo 2 casos (incidencia acumulada de 0.015) y se presentó en el tiempo habitual después de periodos de hiperuricemia de más de 9 años. De esto surgen algunas interrogantes. ¿Que pasa cuando hay hiperuricemia antes del trasplante? ¿Serán estos los pacientes que tienen una gota de aparición temprana y curso agresivo?

Por esta razón decidimos estudiar a los pacientes con hiperuricemia previa al trasplante y saber que importancia tiene esta en el desenlace de la gota y otras complicaciones. La presencia de hiperuricemia posterior al

trasplante fue similar a la encontrada en el trabajo previo (74%), pero la gota fue más frecuente (11.4%) y se presentó con una mediana de 3.7 (0.9-7.8) años post-trasplante. Los ataques agudos de gota fueron en los sitios habituales (primera metatarsfalángica, tobillos y rodillas) y en la mitad de los pacientes se presentaron más de una vez.

Desde hace algún tiempo se conoce que la hiperuricemia asintomática es un factor independiente para el deterioro de la función renal. En un estudio reciente realizado en 6400 pacientes con función renal normal, los niveles de ácido úrico mayores a 8mg/dl se asociaron a 2.9 veces más con el riesgo de desarrollar falla renal en hombres y a 10 veces más en mujeres, en un periodo de 2 años⁽²⁸⁾. Recientemente Gerhardt reportó que la hiperuricemia se asocia a menor sobrevida del injerto renal a 5 años. Estos hallazgos fueron explicados por el daño intersticial directo causado por el ácido úrico y su capacidad de agravar la vasculopatía asociada a ciclosporina⁽²⁹⁾. Estudios realizados en modelos murinos han encontrado que en ratas tratadas con ciclosporina y ácido oxónico (inhibidor de la uricasa) se produce mayor hialinosis arteriolar, infiltración de macrófagos y daño túbulo intersticial al compararlas con las ratas que solo recibieron ciclosporina. Esto sugiere que la hiperuricemia agrava la nefropatía asociada a ciclosporina por activación del sistema renina angiotensina y disminución en la producción de óxido nítrico⁽³⁰⁾. Kobelt reportó que el alopurinol disminuye la presión arterial y mejora el flujo renal en ratas tratadas con ciclosporina⁽³¹⁾. Se ha comentado que el uso de alopurinol en trasplantados hepáticos tratados con ciclosporina resulta en mejoría de la función renal asociado al descenso de los niveles del ácido úrico⁽³²⁾.

Nuestro grupo de pacientes tenía hiperuricemia antes del trasplante, pero 27 de los 105 ya no la presentaron mas una vez trasplantados. Esto probablemente se deba a que algunos pacientes tenían hiperuricemia solo por deterioro de la función renal. Encontramos que aquellos que permanecieron con hiperuricemia tenían un mayor índice de masa corporal ($p= 0.006$) antes del trasplante, más falla del injerto ($p= 0.013$), más hipertensión ($p= 0.004$) y menor depuración renal en la última consulta ($p=0.005$). Podría ser que estos pacientes tuvieran más hiperuricemia por falla del injerto pero la mediana de la depuración de creatinina en el momento en que se detectaba por primera vez hiperuricemia luego del trasplante era de 63.3ml. Además en el análisis multivariado la falla del injerto no fue un factor significativo para permanecer con hiperuricemia posterior al trasplante. Lo que nos lleva a pensar que la hiperuricemia es un factor que favorece el deterioro de la función renal en los pacientes que presentan falla del injerto.

La diabetes antes del trasplante pareciera ser un factor que protege a los pacientes de la hiperuricemia ($p= 0.012$). Si bien la hiperuricemia tiene mayor asociación con el hiperinsulinismo que con la diabetes ya establecida, en este caso pensamos que el número pequeño de pacientes diabéticos trasplantados no nos permite hacer conclusiones al respecto. Cuando excluimos del análisis a los pacientes que ya tenían diabetes, 9 pacientes presentaron intolerancia a la glucosa posterior al trasplante. No hubo diferencia entre los grupos con hiperuricemia y sin hiperuricemia previa al trasplante ($p=0.42$). Los pacientes que permanecieron con hiperuricemia tuvieron un mayor índice de masa corporal y más hipertensión. Estos dos factores, junto con la presencia de

hiperuricemia, se relacionan con eventos cardiovasculares, por lo que es importante su evaluación a largo plazo para conocer su participación en la morbimortalidad de estos pacientes.

El uso de ciclosporina no tuvo significancia estadística para continuar con hiperuricemia, pero si la tuvo el uso de diuréticos y de mofetilo micofenolato. Hasta el momento no se ha descrito que el mofetilo micofenolato produzca hiperuricemia, aunque nos llama la atención que en nuestro estudio previo su uso también fue significativo. Una explicación probable a esto es que el mofetilo micofenolato fue indicado en el 52% de los pacientes con rechazo, produciendo esto un sesgo de indicación.

De los pacientes estudiados 15 regresaron a diálisis. Al analizar los niveles de ácido úrico antes del trasplante encontramos que estos pacientes tenían niveles más altos y que todos, posterior al trasplante, continuaron con hiperuricemia. De estos pacientes 3 tuvieron gota.

La hiperuricemia es frecuente en los trasplantados renales por los factores ya conocidos (ciclosporina, diuréticos, función renal). Sin embargo, su presencia antes del trasplante y su persistencia posterior al mismo confiere un mayor riesgo de tener complicaciones, tanto para gota como para deterioro renal. Proponemos que en aquellos pacientes que van a ser trasplantados debe buscarse la presencia de hiperuricemia, establecer si ésta es independiente al deterioro renal y modificarse aquellos factores que favorecen su persistencia

(diuréticos, ciclosporina, hipertensión). Pero sobretodo en aquellos pacientes en que la hiperuricemia persista posterior al trasplante debe considerarse tratamiento hipouricemiante con el fin de prevenir complicaciones como gota y deterioro de la función renal.

Bibliografía

1. Rott K., Agudelo C. Gout. JAMA 2003;289(21):2857-2860.
2. Vázquez-Mellado J, Hernández E., Burgos-Vargas R. Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18(2): 111-124.
3. Klinenberg J. Renal Handling of Urate. In: Gout, Hyperuricemia, and Other Crystal-Associated Arthropathies. 1st Ed. (Smyth C., Holers V.M). Marcel Dekker Inc.1999. p 147-150.
4. Cameron JS., Simmonds H.A. Hereditary Hyperuricemia and Renal Disease. Semin Nephrol 2005;25:9-18.
5. Kang D-H., Nakagawa T., Feng L., Watanabe S., Han L., Mazzali M., Truong L., Harris R., Johnson R. A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2888-2897.
6. Nakagawa T., Kang D-H.. Uric Acid and Chronic Renal Disease: Possible Implication of Hyperuricemia on Progression of Renal Disease. Semin Nephrol 2005; 25: 43-49.
7. Mazzali M., Hughes J., Kim Y-G., Jefferson A. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101-1116.
8. Sanchez-Lozada L., Tapia E., Avila-Casado C., Soto V., Franco M., Santamaría J., Nakagawa T., Rodríguez-Iturbe B. Jonson R. Mild Hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 283: F1105-1110.
9. Mazzali M. Uric Acid and Transplantation. Semin Nephrol 2005; 25: 50-55.

10. Shibolet O., Elinav E., Ilan Y., Safadi R., Admon D. Reduced Incidence of Hyperuricemia, Gout and Renal Failure Following Liver Transplantation in Comparison to Heart Transplantation: A Long Term Follow-up Study. *Transplantation* 2004;77(10):1576-1580.
11. Burack D., Griffith B., Thompson M., Khal L. Hyperuricemia and Gout Among Heart Transplant Recipients Receiving Cyclosporine. *Am J Med* 1992;92:141-145.
12. Ben Hmida M., Achica J., Bahloul Z., Kaddour N., Kharrat M., Jarraya F., Jarraya A. Cyclosporine-Induced Hyperuricemia and Gout in Renal Transplants. *Transplant Proc* 1995;27(5):2722-2724.
13. Lin H-Y., Rocher L., McQuillan M., Schmaltz S., Palella T., Fox I. Cyclosporine- Induced Hyperuricemia and Gout. *N Engl J Med* 1989; 321:287-292.
14. Delaney V., Sumrani N., Daskalakis P., Hong J.H., Sommer B.G. Hyperuricemia and Gout in Renal Allograft Recipients. *Transplant Proc* 1992;24(5):1773-1774.
15. Noordzij T., Leunissen K., Van Hooff J. Renal Handling of Urate and The Incidence of Gouty Arthritis During Cyclosporine and Diuretic Use. *Transplantation* 1991;52(1):64-67.
16. Baethge B., Work J., Landreneau M., McDonald J. Thopaceus Gout in Patients with Renal Transplants Treated with Cyclosporine A. *J of Rheumatol* 1993;20(4):718-720.
17. Perez-Ruiz F., Gomez-Ullate P., Amenabar J., Zarraga S., Calabozo M., Herrero-Beites A., Nolla J. Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplat patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 603-606.
18. Nagahama K., Iseki K., Inoue T., Touma T., Ikemiya Y., Takishita S. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk Factor Clustering in a Screened Cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:227-233.

19. Jacobs F., Mamzer-Bruneel M.F., Skhiri H. Safety of the Mycophenolate Mofetil-Allopurinol Combination in Kidney Transplant Recipients with Gout. *Transplantation* 1997;64:1087-1088
20. Simkin P., Gardner G. Colchicine Use in Cyclosporine Treated Transplant Recipients: How Little is Too Much?. *J Rheumatol* 2000;27(6):1334-1337.
21. Braun W.E. Modification of the Treatment of Gout in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2000;32:199
22. Clive D. Renal Transplant Associated Hyperuricemia and Gout. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:974-979.
23. Pascual E., Pedraz T. Gout. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:282-286.
24. Mazzali M., Kanellis J., Han L. Hyperuricemia induces a primary arteriolopathy in the rats by a blood pressure independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282:F991.
25. Schlesinger N. Management of Acute and Chronic Gouty Arthritis. *Drugs* 2004; 64(2) 2399-2416.
26. Johnson R., Kang D-H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S., Mazalli M. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease ?. *Hypertension* 2003; 41:1183-1190.
27. Baker J., Krishnan E., Chen L., Schumacher R. Serum uric acid and cardiovascular disease: Recent developments, and where do they leave us?. *Am J Med* 2005; 118 : 816-826.
28. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 691-697.
29. Gerhardt U, Grobe M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long term transplant survival in kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1999; 13: 375-379.

30. Mazzali M, Kim Y-G, Suga S. Hiperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 900-905.
31. Kobelt V, Hess T, Matzkies F. Does allopurinol prevent side effects of cyclosporine-A treatment?. *Transplant Proc* 2002; 34: 1425-1427.
32. Neal DAJ, Tom BDM, Gimson AES. Hyperuricemia, gout and renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2001; 72: 1689-1691.

APÉNDICE 1

FALLA DEL INJERTO

La falla del injerto fue definida tomando en cuenta la biopsia renal y aquellos estudios de gabinete (ultrasonido) realizados en el momento en el cual ocurría el deterioro de la función renal.

1. Rechazo agudo
2. Rechazo crónico
3. Nefropatía crónica del trasplante
4. Toxicidad por ciclosporina
5. Alteraciones mecánicas
6. Recaída de la enfermedad de base

APÉNDICE 2

CRITERIOS DE WALLACE PARA EL DIAGNÓSTICO DE GOTA

- A. La presencia de cristales con birrefringencia negativa en fluido articular
- B. Que se encuentre en un tofo la presencia de cristales de urato monosódico
- C. La presencia de 6 de 12 de los siguientes criterios:
 - 1. más de un ataque de artritis aguda
 - 2. inflamación articular máxima en un día
 - 3. artritis monoarticular
 - 4. articulación con rubor
 - 5. la primera metatarsofalángica dolorosa o inflamada
 - 6. ataque unilateral comprometiendo la primera metatarso falángica
 - 7. ataque unilateral comprometiendo el tarso
 - 8. sospecha de tofo
 - 9. hiperuricemia
 - 10. edema asimétrico en las articulaciones (radiográfico)
 - 11. quistes subcorticales sin erosiones (radiográfico)
 - 12. cultivos de líquido sinovial negativos

APÉNDICE 3 ATP III

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO

1. Obesidad abdominal ($>88\text{cm}$ o $>35\text{pulgadas}$ en mujeres ($>102\text{cm}$ o $>40\text{pulgadas}$ en hombres)
2. HDL-C $<50\text{mg/dl}$ en mujeres y $<40\text{mg/dl}$ en hombres
3. Triglicéridos en ayuno $>$ a 150mg/dl (1.69mmol)
4. Hipertensión $>130/ >85\text{ mmHg}$
5. Glucosa en ayuno $> 110\text{mg/dl}$ ($> 6.1\text{mmol/l}$)

Utilizamos para la definición de obesidad el Índice de Masa Corporal (IMC) el cual se estableció así:

Normales <25

Sobrepeso $25-30$

Obesos >30