

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

**LA HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA
PRIMARIA COMO MODULADOR DE DAÑO
RENAL**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR. RAFAEL GARCÍA RASCÓN

**ASESORES: DRA. JANITZIA VÁZQUEZ MELLADO
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA**

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL 2006



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.

DR. RAFAEL GARCÍA RASCÓN
Médico Residente de Medicina Interna 4to. Año.
Hospital General de México OD.

DRA. JANITZIA VÁZQUEZ MELLADO
Asesora de Tesis.

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
Asesor de Tesis.

DR. CÉSAR RIVERA BENÍTEZ
Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Interna
Hospital General de México O.D.

AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo es la síntesis de múltiples esfuerzos y del apoyo incondicional de un estupendo equipo:

- A mis padres por haber entregado su amor y apoyo infinito, por corregir día a día mis pasos sabiamente y confiar en que sus grandes esfuerzos nunca serían defraudados.
- A mis hermanas por ese profundo cariño, por estar siempre a mi lado, mantener su comprensión y ayuda permanente a pesar de las adversidades. Gracias por motivarme a ser mejor Ser Humano.
- A mi esposa con quien he compartido todo en esta carrera, la mujer que a diario me enseña pacientemente los verdaderos valores en la vida. Te amo profundamente.
- A mi pequeña sobrina por ser esa tierna y bella personita que vino a bendecir nuestras vidas.
- A usted Maestra Castillo Ayometzi por siempre ser ejemplo de excelencia como persona y como Médico. Gracias infinitamente por corregir y enseñar mis manos y pensamiento con la intención de forjarme como médico de honor, disciplina y conocimiento, sin olvidar la sensibilidad con el paciente.
- A usted Dra. Vázquez Mellado por creer en este proyecto y siempre mantener su sabio consejo en las ideas aquí plasmadas.
- A todos mis maestros que en algún momento de mi existencia han depositado su confianza con la intención de ayudarme a ser mejor médico cada día, esperando que los frutos no hayan defraudado las expectativas.

INDICE

INTRODUCCIÓN.

- Características bioquímicas y fisicoquímicas del ácido úrico.....5
- Importancia evolutiva de la vía metabólica.....6
- Ácido úrico y enfermedad cardiovascular.....8
- Hiperuricemia como modulador de daño renal.....10
- Estudios experimentales en animales no humanos.....12
- Estudios en humanos.....13

METODOLOGÍA.

- Objetivos.....19
- Hipótesis.....19
- Materiales y métodos.....19
- Definición de variables.....21
- Criterios de inclusión.....22
- Criterios de exclusión22
- Método estadístico para análisis de variables.....24

RESULTADOS.....25

DISCUSIÓN.....35

CONCLUSIONES.....45

REFERENCIAS.....46

ANEXOS.....53

INTRODUCCIÓN.

CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y FISICOQUÍMICAS DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico (AU) es un compuesto orgánico derivado del catabolismo de las purinas (adenina y guanina). La vía metabólica de estas bases nitrogenadas se encuentra estrechamente regulada por diversos controladores enzimáticos que logran mantener un exacto balance en condiciones normales entre el reciclaje de nucleótidos y el AU como producto final de la vía (en el *Homo sapiens sapiens* y otros primates), sin embargo, en algunos mamíferos el producto terminal es alantoína; para los peces telósteos es el ácido alantoico y en el caso de anfibios, peces cartilagosos e invertebrados marinos la urea y el amoniaco respectivamente son los compuestos nitrogenados de eliminación última. Como veremos más adelante la explicación de este fenómeno bioquímico interesantemente tiene su génesis en la historia filogenética de los seres vivos. Durante millones de años las condiciones ambientales en medios deshidratados obligaron a diversas adaptaciones genotípicas que derivaron en la pérdida progresiva de enzimas capaces de catabolizar las purinas hasta elementos químicos tan simples como el nitrógeno solvatado en agua. A medida que aparecían organismos más evolucionados y menos dependientes de agua, estas vías metabólicas concluían con productos de eliminación cada vez más complejos en su estructura molecular, con la única razón de conservar el agua al interior del organismo (1). Después de millones de años la adaptación en el hombre de utilizar al AU como una molécula multifacética se ha convertido en un polémico enigma dentro del campo del daño renal entre otras patologías.

El comportamiento fisicoquímico del AU es como ácido débil a un pKa de 5.8, a pH fisiológico humano existe en su forma ionizada (urato) (2,3). El AU sin disociarse tiene una solubilidad limitada en agua en comparación con alantoína lo que permite en un medio terrestre deshidratado eliminarse a grandes concentraciones utilizando poco volumen hídrico (1). El sistema enzimático responsable de su síntesis es el minicomplejo de transporte electrónico conocido como xantina oxidasa. El sustrato es la hipoxantina que es transformada por reacciones de óxido reducción hacia xantina y finalmente AU. Cabe destacar que el aceptor electrónico final es el oxígeno para generar peróxido de hidrógeno. La trascendencia evolutiva radica en que puede fungir como aceptor de tipo basurero y antioxidante (4) entre otras.

IMPORTANCIA EVOLUTIVA DE LA VÍA METABÓLICA

El humano a diferencia de otros vertebrados carece de la enzima uricasa funcionante cuya localización es hepática. Se especula que se perdió la capacidad catalítica durante el Mioceno hace 24 a 8 millones de años. Esta enzima es capaz de metabolizar el AU hacia alantoína, por lo tanto los niveles en mamíferos no homínidos son menores oscilando entre 0.5-1.5mg/dL (5,6), es decir, que lo homínidos tienen aproximadamente 10 veces concentraciones superiores a otros mamíferos (3). Hay 3 mutaciones para el gen de la uricasa bien documentadas en humanos, chimpancés y gorilas: la primera en contrasentido localizada en el codón 33, otra antisentido en el codón 187 y por último durante el empalme o edición del RNA mensajero en el exón 3 (5). Estos fenómenos definitivamente distan mucho de ser aleatorios, ya que si se elimina de manera aguda la actividad de la uricasa en ratones con delección de su gen, se produce una nefropatía por AU e insuficiencia renal aguda tan

severa que es incompatible con la vida (7). Las observaciones sugieren que la pérdida de uricasa fue gradual en aras de una adaptación ontogenética. Se han especulado diferentes hipótesis para la pérdida de uricasa, entre las más aceptadas se encuentran aquellas que afirman que el incremento de AU conlleva en la escala filogenética a aumentar la inteligencia debido a su semejanza estructural con estimulantes cerebrales como cafeína (8). Las hipótesis antioxidantes inicialmente ganaron adeptos como la relacionada con la mutación que sobrevino a partir de la pérdida en la capacidad secretora de vitamina C (hace 40 a 50 millones de años); a saber, este cofactor mantiene una intensa actividad antioxidante plasmática, los primates de aquella época se alimentaban con elevadas cantidades de vegetales haciendo que la síntesis de esta vitamina fuese poco útil y así se requirió sustituir su actividad quelante de radicales libres con mayores concentraciones de AU (9,10). Empero, la más reciente considera que su implicación fisiológica recae en la integración de complejos mecanismos regulatorios de la presión arterial tanto en fase aguda como en la cronicidad, que se caracterizan por incremento en la presión arterial sensible a cloruro de sodio, disfunción endotelial y arterioesclerosis (8), además de permitir un balance adecuado del contenido de cloruro de sodio que logre mantener al organismo estable en condiciones de ingesta limítrofe de sal (6). La mutación fue exitosa para los primeros homínidos, al permitirles mantener presión arterial en condiciones ambientales desfavorables de estrés, sin embargo, en la actualidad existe evidencia contundente que correlaciona el incremento del AU sérico con enfermedades cardiovasculares y renales (11,12). Al parecer la mutación ancestralmente exitosa se convierte frente a los estilos de vida *de novo* industrializados en un lastre que está en conjunto conllevando a enfermedades crónicamente fatales. Simplemente en términos biológicos los millones de años de evolución no pueden contender con los

escasos 100 años de extremo desarrollo que la humanidad ha impulsado y que la han llevado a cambiar radicalmente en escaso tiempo sus hábitos naturales.

ÁCIDO ÚRICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Las observaciones evolutivas respecto al ajuste metabólico del AU abren un capítulo que correlaciona a la hiperuricemia (HU) con patologías de interés actual, principalmente con la hipertensión arterial pero también con diabetes, dislipidemia, obesidad y enfermedad cardiovascular (13,14,15). Aún es debatible la verdadera relación causal de la HU como factor lesivo vascular, cardíaco y renal, o si el AU sólo es un epifenómeno secundario. Se proponen como posibles mecanismos a la lipoperoxidación de lipoproteínas de baja densidad, producción incrementada de radicales libres y aterosclerosis, así como el incremento en la adhesión plaquetaria (16).

Existen varios estudios que arrojan evidencias controversiales. Se han publicado poco más de 16 series que incluyen a más de 100 000 pacientes. Diez de los 16 estudios (62.5%) han encontrado asociación independiente y significativa entre los niveles de AU sérico y los eventos cardiovasculares. Seis estudios han concluido que la correlación de AU con eventos cardiovasculares depende exclusivamente de la asociación de esta molécula con otros factores de riesgo (16).

De las series a favor destaca el Olivetti Heart Study (17) publicado en 1994 y que incluyó a 547 pacientes. En él se demuestra que el AU sérico basal fue el mejor predictor independiente para la incidencia de hipertensión arterial, documentando que con el incremento de 1mg/dL de los niveles de AU aumentaba en un 23% el riesgo de desarrollarla. Otros estudios trascendentes a favor de la correlación etiopatogénica del AU son el estudio PIUMA (18) que incluyó a 1720 pacientes con hipertensión esencial. Se concluyó que después

de ajustar todas las variables, los pacientes con el nivel más elevado de AU sérico (6.3mg/dL), tenían un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares (RR 1.73 IC 95% 1.01-3.0), eventos cardiovasculares fatales (RR 1.96 IC 95% 1.02-3.79) y mortalidad por todas las causas (RR 1.63 IC 95% 1.02-2.57) en relación con el grupo de pacientes con AU sérico de 4.28mg/dL. El estudio NHANES I (19) utilizó 5926 pacientes y después del seguimiento por aproximadamente 16.4 años se concluyó que en hombres y mujeres el grupo con AU sérico de 6.9mg/dL comparado con el grupo con AU de 5.3mg/dL tenía mayor riesgo de muerte cardiovascular por cardiopatía isquémica (RR1.77 IC 95% 1.08-3.98). Para las mujeres con AU sérico de 5.5mg/dL comparado con las mujeres con AU sérico de 3.9mg/dL el RR fue de 3 (IC 95% 1.45-6.28). Finalmente el resto de series argumentan evidencias contundentes para afirmar que el nivel de AU sérico es un factor independiente para desarrollo de enfermedad y muerte cardiovascular (20,21,22).

Uno de los estudios más importantes en contra es el estudio Framingham (23). En él se evaluó la asociación entre los niveles de AU sérico y la incidencia de enfermedad coronaria. Se incluyeron una cohorte de 6763 pacientes a los que se les determinó AU sérico y se les siguió durante 18 años para establecer la aparición de enfermedad coronaria. En el período de seguimiento hubo 429 muertes por enfermedad cardiovascular, 617 eventos coronarios y 1460 muertes de cualquier causa. Para los hombres y mujeres después de ajuste de variables no se detectó asociación entre ácido úrico sérico y mayor riesgo de eventos coronarios, por lo tanto se consideró al AU sérico como factor de riesgo solo en asociación con otros.

En estos momentos continua la controversia para definir al AU como un simple marcador de enfermedad sistémica o si verdaderamente forma parte axial en la progresión de enfermedad a órgano blanco, pero al parecer por la cantidad de estudios a favor de su patogenia con acción independiente se puede concluir que el AU verdaderamente es un producto nocivo en altas concentraciones. Hay especulaciones con respecto a las formas de daño cardiovascular, algunas destacadas son: la lipoperoxidación de lipoproteínas de baja densidad, producción incrementada de radicales libres y aterosclerosis, así como el incremento en la adhesión plaquetaria. Pero, ¿Son los únicos mecanismos que existen de daño orgánico? y ¿Qué impacto tendrían en la enfermedad cardiovascular las terapias para reducir los niveles de AU sérico?.

El aparato cardiovascular no es el único postulado para tener daño mediado por AU, considerando que el riñón también es órgano blanco de los factores de riesgo cardiometabólicos y de la HU sintomática (gota, nefrolitiasis) podemos inferir que recibe también lesiones debidas a HU aunada con diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, etc., pero ¿Tendrá algún rol independiente en el daño renal la hiperuricemia asintomática (HUA)?.

HIPERURICEMIA COMO MODULADOR DE DAÑO RENAL

Los factores de riesgo cardiometabólicos y la enfermedad cardiovascular -en nuestro caso principalmente la hipertensión arterial-, son determinantes para nefropatía crónica (24). La deficiencia de uricasa en humanos y el consumo de dietas occidentalizadas ricas en sodio incrementa el riesgo de hipertensión arterial y secundariamente daño renal. Dentro de esta progresión de eventos se encuentra inmerso el AU. Pero ¿La HU *per sé* fuera del contexto de la

hipertensión arterial y sus manifestaciones tardías como glomeruloesclerosis será modulador independiente de daño renal?.

Se ha especulado considerablemente sobre la correlación etiológica entre HU y daño renal, sin embargo, hasta el momento en humanos no hay nada concreto respecto a la presencia de determinantes puros que establezcan la evolución del trastorno metabólico hacia esta condición nefrológica. La HU se acepta como causante de gota y nefrolitiasis y en la actualidad se considera un importante marcador biológico que acompaña a trastornos sistémicos como los revisados en el apartado anterior, y muy probablemente un factor de riesgo independiente, incluso para daño renal cuando de HUA se trate. Otras condiciones clínicas asociadas a niveles elevados de AU son el alcoholismo, cáncer, insuficiencia renal, preeclampsia/eclampsia, insuficiencia cardíaca, isquemia cerebral y la ingesta de fármacos como diuréticos.

El AU sérico refleja un decremento en el flujo sanguíneo renal en las fases tempranas de la nefroesclerosis hipertensiva, pero su participación más que como marcador de daño vascular puede trascender hasta formar parte protagónica en la ejecución del daño, no exclusivamente en estas enfermedades sino incluso en ausencia de ellas. La complejidad para establecer una relación causal fidedigna radica en la comorbilidad prevalente (síndrome metabólico) de los pacientes estudiados generadora *per sé* de HU y que son en última instancia un sesgo difícil de controlar. Así, la cuestionante a continuación es ¿La HU será generadora de hipertensión y posteriormente de daño renal? o ¿La HU será generadora de daño renal de manera directa y posteriormente de hipertensión nefrogénica?. Pasando en este tenor a ser causa y no una simple consecuencia bioquímica de insuficiencia renal. A continuación se revisan algunas evidencias experimentales que podrían postular esta correlación.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES EN ANIMALES NO HUMANOS

Se han desarrollado modelos no humanos especialmente en la rata para demostrar experimentalmente el daño renal y sus asociaciones producto de HU, sin embargo, inicialmente estos modelos provocaron el depósito de grandes concentraciones de AU a nivel renal con el daño tubular agudo y fracasaron en asemejar las condiciones fisiológicas que ocurren en los humanos con HUA (25). Posteriormente aparece un modelo libre de depósito de cristales renales (26) que se basa en la adición de ácido oxotónico (un inhibidor de uricasa) a la dieta murina baja en sal, generando así una discreta HU. Se encontró que las ratas hiperuricémicas elevaban su tensión arterial después de 3 semanas de tratamiento en una relación directa: con aumento de 10mmHg por 0.03mmol/L (0.5mg/dL) de incremento en el AU sérico ($r=0.75$ $p<0.01$). Al administrar alopurinol o benzodaronona o bien al suspender la ingesta de ácido oxotónico se logró un descenso en la tensión arterial y se evitó el desarrollo de HU. Después de 7 semanas de iniciado el experimento se encontró daño renal al teñir los riñones mediante inmunohistoquímica. Se caracterizó por patrón de fibrosis intersticial, lesiones tipo isquémicas con el depósito de colágena, infiltración por macrófagos y aumento en la expresión tubular de osteopontina. Como el patrón isquémico correlaciona con vasoconstricción se examinó la expresión de renina y de óxido nítrico sintetasa. Los hallazgos fueron un incremento en la renina yuxtaglomerular y un decremento en la producción de óxido nítrico sintetasa (NOS) en la mácula densa, condiciones que revirtieron al añadir alopurinol o benzodiarona en la dieta murina. Se documentó una correlación lineal entre los niveles de AU sérico con el porcentaje de glomérulos positivos para renina ($r=0.7$ $p <0.05$). El régimen de ácido oxotónico/dieta baja en sal generó el incremento

aproximado de 40mmHg en la tensión arterial sistólica y al iniciar tratamiento con enalapril o L arginina se encontró un incremento en la tensión arterial sistólica menor al 25% que el grupo sin éstos fármacos ($p < 0.05$). Curiosamente todo el daño renal así como sus efectos hemodinámicos se evitaron al tratar a los animales con enalapril o L arginina. En conjunto sugiere mecanismos que involucran primero a HU con posterior hipertensión y luego daño renal.

Además de los mecanismos descritos se han encontrado otras interrelaciones fisiopatológicas entre HU y nefropatía, mismas que podrían explicar los fenómenos nocivos en riñones humanos.

ESTUDIOS EN HUMANOS

El campo de HUA en sujetos libres de patologías relacionadas ha sido poco incursionado, considerando que la prevalencia de HU en la población general es del 5-30% (4), se antoja un terreno trascendente para estudio, y máxime que está fuertemente asociada a trastornos como hipertensión arterial dentro de las más estudiadas. Se calcula que el 25-50% de los individuos hipertensos tienen HU (27). Desde la década de los 70 se planteó que la asociación con daño renal no estaba sustentada. Sin embargo, la historia natural de padecimientos como HU/gota expresan una disminución en la depuración de creatinina en combinación con cambios histológicos de nefropatía caracterizados por hipertrofia e hipertensión intraglomerular, glomeruloesclerosis y daño vascular. Los resultados en general provienen de estudios experimentales que utilizan como modelo de trabajo a la rata, en humanos realmente no hay suficientes estudios que relacionen los hallazgos renales con los niveles de AU sérico en pacientes con HUA. Probablemente los más significativos son los

realizados por Iseki y colaboradores. En el primero (28) se observó la significancia de HU en la detección temprana de daño renal en humanos. De una cohorte previamente existente en el poblado de Okinawa Japón (6403 pacientes, 4222 hombres y 2181 mujeres) se tomaron datos como edad, género, IMC, presiones arteriales sistólicas y diastólicas, hábitos de ejercicio, tabaquismo y hábito etílico, así mismo resultados de creatinina sérica, AU sérico, nitrógeno ureico, glucosa, albúmina, hemoglobina, colesterol total con sus respectivas diferenciales. Se relacionaron los valores de creatinina sérica como predictor de daño renal y las diferentes variables utilizadas mediante el análisis multivariado. Se consideró en función de un estudio previo (29) que los puntos de corte para que la creatinina sérica fuese un predictor futuro de daño renal terminal eran de 1.2mg/dL para mujeres y 1.4mg/dL para hombres. Se hicieron dos cortes para las mediciones, el primero en 1997 y el segundo transcurridos 2 años (1999). La prevalencia global de creatinina sérica elevada en la primera medición fue del 3% (N=193), en hombres del 4.1% (N=175) y del 0.8% (N=18) en mujeres. Dos años después se encontró que de los 6210 pacientes con creatinina normal inicialmente 241 sujetos (223 hombres y 18 mujeres) desarrollaron elevación de creatinina con una incidencia acumulativa del 5.5% en hombres y del 0.8% en mujeres. En la población total un fenómeno relativamente esperado fue el decremento en la depuración de creatinina conforme se incrementa la edad debido a la caída del filtrado glomerular con el envejecimiento. Los niveles de AU y creatinina se mantuvieron prácticamente sin varianza en los diferentes grupos etarios, sin embargo, se observa diferencia significativa ($p < 0.0001$) con incremento de los valores de AU en los pacientes con elevación de creatinina respecto a los que no elevaron creatinina sérica en ambos cortes (1997 y 1999). El riesgo relativo de desarrollar elevación de creatinina sérica con las variables estudiadas fue:

género masculino comparado con el femenino de 5.163 (IC 95% 2.88-9.22), AU elevado comparado con un valor menor de 5mg/dL de 1.351 (IC 95% 1.199-1.522), siendo éstos los más fuertemente asociados. Otros también correlacionados resaltan hematuria (comparado con no hematuria) de 1.264 (IC 95% 0.992-1.610) y proteinuria (comparado con no proteinuria) de 1.235 (IC 95% 0.937-1.629). El índice de masa corporal de 1.013 (IC 95% 0.967-1.061), la edad en años de 1.007 (IC 95% 0.991-1.023), la presión arterial sistólica de 1.003 (IC 95% 0.994-1.011), y finalmente la glucemia de ayuno con 0.993 (IC 95% 0.985-1.002) no estuvieron asociados como se observa en sus RR. En otro estudio se documentó que el AU es un indicador más sensible que la creatinina sérica en daño renal debido a hipertensión arterial (30) lo que implica la presencia de marcadores tempranos de nefroesclerosis hipertensiva con caída del filtrado glomerular (31). Esta observación finalmente viene a fortalecer la relación del AU como consecuencia del daño cardiovascular producto de enfermedades asociadas con el síndrome metabólico, sin embargo, no se ha correlacionado de manera directa el daño renal (medido por filtrado glomerular y proteinuria) con los valores de AU sérico en pacientes que no cursan con enfermedades causales de daño renal directo como diabetes mellitus e hipertensión arterial. Más aún, en el estudio de Iseki ya comentado sólo se demuestra que la prevalencia de creatinina sérica elevada es directamente proporcional al valor de AU sérico en el género masculino y encontramos el pico máximo de su prevalencia (>10%) en los valores superiores de 8mg/dL de AU. Para el caso de las mujeres aunque también se observa el mismo comportamiento progresivo entre las dos variables, es interesante destacar que se detectan 2 picos máximos en su prevalencia: el primero es entre 6-6.9mg/dL con una prevalencia de 4% y el segundo ocurre con valores de 8 mg/dL y superiores con una prevalencia de

8%. El riesgo relativo en ambos géneros para desarrollar elevación de creatinina sérica también tiene una tendencia proporcional lineal y oscilan para el caso de las hombres desde 1 con valores inferiores a 5mg/dL de AU hasta 2.91 (IC 95% 1.79-4.75) con cifras de AU superiores a 8mg/dL. En lo que respecta a los hombres se detecta un RR de 1 en el caso de cifras de AU inferiores a 5mg/dL y hasta un RR de 10.39 (IC 95% 1.91-56.62) con cifras que superan los 8mg/dL. Finalmente, situación curiosa fue el hallazgo entre la relación prácticamente inmodificable de la depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft/Gault y el AU sérico. Los parámetros se mantienen entre 60-80mL/min. independientemente del género y de los valores de AU sérico. Valdrá la pena corroborar de manera experimental si la depuración de creatinina se modifica con los valores de AU en nuestra población.

En el segundo estudio realizado por Iseki y colaboradores (32) se observó la relación que existe entre los niveles de AU sérico como factor de riesgo para daño renal terminal en una cohorte seguida desde 1993 hasta el año 2000, en la ciudad de Okinawa Japón. Se investigó un total de 48177 personas (22949 hombres y 25228 mujeres) El valor promedio de AU sérico fue de 6.4mg/dL en hombres y de 4.8mg/dL en mujeres. En ambos grupos se detectó mayor número de factores de riesgo cardiovascular (edad, IMC, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, colesterol total, triglicéridos, creatinina sérica y proteinuria) al compararlos con los normouricémicos, sin embargo, curiosamente sólo la glucemia en ayuno resultó significativamente mayor con respecto a los normouricémicos para el caso de la población femenina. Las prevalencias de pacientes con HU fueron del 31.9% y 13.6% para hombres y mujeres respectivamente. El número de pacientes con daño renal crónico incrementó de manera proporcional a los valores de AU siendo para el caso de los hombres de 33 con determinaciones superiores a 7.3mg/dL y en las

mujeres se observa la misma tendencia en 34 pacientes del grupo con AU superior a 5.5mg/dL. Es interesante que variables como tensión arterial sistólica y diastólica, creatinina sérica, triglicéridos y proteinuria también incrementaron sus parámetros conforme incrementaron los quintiles de AU para ambos géneros y con significancia estadística. Para el año 2000 un total de 103 pacientes (53 hombres y 50 mujeres) comenzaron un programa de diálisis por manifestaciones de daño renal terminal y en este subgrupo de pacientes resalta como primer causa intrínseca de insuficiencia renal a las glomerulonefritis crónicas, en segundo término la diabetes mellitus y así sucesivamente en orden decreciente a la nefrosclerosis por hipertensión arterial sistémica, lupus eritematoso generalizado, riñones poliquísticos y otras. Al calcular la relación de HU en los análisis multivariados encontramos para el género masculino un valor de 2.0 (IC 95% 0.90-4.4) sin significancia estadística pero para el análisis univariado el índice fue de 3.8 (IC 95% 2.1-6.6 $p < 0.0001$), superado únicamente por los índices correspondientes a elevación de creatinina sérica y proteinuria, como habría de esperarse dado que éstos parámetros son datos *per sé* de daño renal. Su contraparte se muestra para el género femenino en donde el análisis multivariado alcanza significancia estadística ($p = 0.0002$) con un índice de 5.7 (IC 95% 2.3-14.4) y el univariado también para HU de 10.3 (IC 95% 5.8-18.4 $p < 0.0001$), también sólo superados por elevación de creatinina sérica y proteinuria. Las incidencias acumuladas de insuficiencia renal crónica por 1000 personas evaluadas fue de 1.22 y 4.64 para hombres sin y con HU respectivamente. Para el caso de las mujeres de 0.87 y 9.03 sin y con HU respectivamente. De acuerdo con los hallazgos, en mujeres la HU es un factor de riesgo independiente para desarrollar daño renal terminal. Ambos estudios ya comentados sentan precedente para justificar a la HU como probable causante de daño renal en

humanos. En las investigaciones de Iseki y colaboradores la HU siempre estuvo asociada a factores que intrínsecamente generan daño renal, incluso en el segundo estudio se conocían las causas específicas de la condición renal que llevaron a requerimiento de diálisis, pero en ningún estudio se han medido los parámetros bioquímicos de funcionalidad renal, para investigar si existe la asociación primaria de HUA y daño renal en ausencia de factores conocidos previamente para nefrotoxicidad como lo son: enfermedades del parénquima renal o del intersticio, patologías crónico degenerativas sistémicas, etc. En este estudio se establecerá la relación que existe entre los pacientes hiperuricémicos asintomáticos y el daño renal concomitante, es decir pacientes con HUA sin otras comorbilidades .

METODOLOGÍA

Objetivos:

En individuos con HUA primaria, determinar la asociación entre niveles de AU sérico, creatinina sérica, urea sérica, proteinuria y depuración de creatinina calculada, en pacientes sin factores de riesgo para nefropatía y compararlos con sujetos sanos normouricémicos pareados por edad y género.

Hipótesis:

El incremento primario en la concentración de AU en sangre se asocia con elevación de urea sérica, creatinina sérica, proteinuria y disminución de la depuración de creatinina en sujetos con HUA al compararlos con sujetos sanos de la misma edad y género.

Materiales y Métodos.

Estudio transversal, observacional de casos y controles.

Se incluyeron 19 hombres y 13 mujeres del grupo étnico mestizo mexicano con HUA primaria previa al estudio, es decir, sin síntomas o signos de nefrolitiasis, artritis gotosa, artritis tofácea y sin comorbilidades asociadas que incrementan secundariamente los niveles de AU (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica primaria o secundaria, alcoholismo, insuficiencia hepática, cardíaca, o patologías conocidas que repercuten directamente en la función renal y sin el uso de diuréticos). Se compararon con 24 controles sanos pareados por edad (± 5 años) y género. No fue posible encontrar controles adecuados para 8 pacientes.

Los casos fueron recabados de las siguientes fuentes:

1. Individuos procedentes de la consulta externa de Reumatología (12 casos) y Medicina interna (4 casos) que fueron enviados a estos servicios por el hallazgo bioquímico de HU sérica asintomática primaria y no contaban con alguna enfermedad de las ya descritas.
2. Pacientes del servicio de Otorrinolaringología (16 casos) que fueron tratados quirúrgicamente por enfermedades del tipo rinosinusitis ($n=6$), o bien se les practicó septo y/o rinoplastia por desviación del tabique nasal ($n=10$), y que por hallazgo en los exámenes de laboratorio se encontró HU sérica asintomática primaria en ausencia de las enfermedades ya descritas.

Posteriormente se revisaron los expedientes clínicos para documentar los criterios de inclusión y en su caso los de exclusión. Se obtuvo de cada paciente los siguientes datos: edad, género, peso, talla, perímetro abdominal (solamente se logró recabar el valor de perímetro abdominal a 3 pacientes con HUA y 7 controles debido a la ausencia de este registro en los expedientes),

índice de masa corporal (IMC), creatinina sérica, urea sérica, AU sérico, triglicéridos, colesterol total, proteinuria y depuración de AU en orina de 24 hrs. Como no fue posible la determinación de depuración de creatinina en orina de 24 horas en todos los participantes (solamente en 7 casos y 7 controles), se realizó la unificación de valores por cálculo matemático, luego entonces, para medir filtrado glomerular se realizó la depuración de creatinina por la ecuación de Cockcroft/Gault (33) en todos los casos y controles. Los valores de proteinuria de 24 horas y los relacionados con depuración de AU de 24 horas solamente fueron posibles obtenerlos en 7 casos y 7 controles, así como 7 casos y ningún control respectivamente. La determinación de la proteinuria y de la depuración de AU de 24 horas se realizó de manera directa con la recolección del volumen urinario correspondiente estrictamente a 24 horas de filtrado glomerular. Se midió por métodos colorimétricos la concentración total de proteínas urinarias.

Se determinó si hubo correlación entre niveles de AU sérico respecto al incremento de creatinina en sangre, alteraciones del filtrado glomerular por la depuración de creatinina calculada o bien con aumento de proteinuria en los casos comparados con los controles. Para la depuración de AU en orina de 24 horas solamente se clasificó a los casos de acuerdo al patrón de alteración que mostraban, al no contar con punto de comparación en los controles.

Definición de variables:

1. Se considera HU a la presencia de AU sérico $\geq 7\text{mg/dL}$ (0.42mmol/L) en hombres y $\geq 6\text{mg/dL}$ (0.387mmol/L) en mujeres.
2. Se denomina HUA primaria cuando hay HU sin causas exógenas (fármacos) o enfermedades cuyos efectos sean el incremento en los

niveles de AU sérico, con excepción de obesidad y dislipidemia. Además de la ausencia de gota, tofos y nefrolitiasis por AU o uratos.

3. Daño renal al presentar cualquiera de las siguientes alteraciones solas o en combinación: A. Con creatinina $>1.4\text{mg/dL}$ en hombres y de $>1.2\text{mg/dL}$ en mujeres, B. Alteraciones de la depuración de creatinina calculada considerado en ambos rubros ya sea con disminución del filtrado glomerular $<80\text{mL/min.}$ (hipofiltrantes) o incremento del filtrado glomerular $>120\text{mL/min.}$ (hiperfiltrantes) por el método de Cockroft/Gault. C. Para la proteinuria se considera microalbuminuria entre 30 y 300mg en 24 hrs., y macroalbuminuria arriba de 300mg en 24 hrs.
4. IMC normal de 19-25, sobrepeso entre 26-27 y obesidad ≥ 28 [IMC=peso en Kg./ $(\text{talla en m})^2$].
5. Elevación de urea sérica $>40\text{mg/dL}$.
6. Depuración urinaria de AU normal entre 250-750mg en 24 hrs., ($<250\text{mg}$ se consideran hipoexcretores y $>750\text{mg}$ serán hiperexcretores).
7. Hipertrigliceridemia $\geq 150\text{mg/dL}$ en una muestra de sangre con ayuno de 12 horas de acuerdo a los criterios del ATP III (34).
8. Elevación de colesterol total $\geq 200\text{mg/dL}$ (34).
9. Perímetro abdominal aumentado en hombres cuando es superior a 90cm y en mujeres cuando es superior a 80cm.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes hombres o mujeres con HUA primaria sin considerar la edad.
2. Pacientes independientemente del índice de masa corporal, perímetro abdominal o del valor de triglicéridos y colesterol séricos. Lo anterior

ante la imposibilidad de separar “HUA puros” de los HUA con obesidad o dislipidemia.

3. Los respectivos controles fueron pacientes sanos pareados por edad (± 5 años) y sexo, sin elevación de AU y sin manifestaciones de urolitiasis, con ausencia de comorbilidades que repercuten en disminución del filtrado glomerular.

Criterios de exclusión (para casos y controles):

1. Pacientes portadores de enfermedades asociadas a HU como:
 - Sujetos portadores de gota, artritis tofácea, nefrolitiasis por AU o uratos.
 - Neoplasia de cualquier estirpe histológica.
 - Diabetes mellitus definida por la American Diabetes Association como glucemia en ayuno ≥ 126 mg/dL o una glucemia ocasional ≥ 200 mg/dL con síntomas como poliuria y polidipsia (35).
 - Hipertensión arterial sistémica (definida por una lectura $\geq 140/90$ mmHg de acuerdo al Joint Nacional Expert Comitee 7 (36) con duración mayor de 5 años o menor pero con descontrol continuo.
 - Antecedentes de Eventos Vasculares Cerebrales de cualquier tipo, definidos por la presencia de déficits neurológicos focales como síndrome confusional agudo, hemiparesia facial o corporal transitoria o permanente en asociación con cambios tomográficos sugerentes de isquemia.
 - Hábito etílico con ingesta de más de 3 cubas diarias o su equivalente.

- Insuficiencia cardiaca cumpliendo 2 criterios menores y uno mayor de acuerdo al estudio Framingham (37) de cualquier causa.
- Nefropatía aguda o crónica con causa estrictamente definida, diferente a AU, asociada a las enfermedades antes descritas o a nefrotóxicos previo al inicio del estudio (con filtrado glomerular menor de 60mL/min. o mayor pero con evidencia bioquímica sérica, urinaria o imagenológica de daño renal) (38).
- Ingesta de fármacos como nefrotóxicos, diuréticos, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos de manera regular.

Método estadístico para análisis de variables:

Las variables dimensionales se expresarán como X y DE, las nominales como porcentajes. La comparación entre variables dimensionales se hizo con t de student o U de Mann Whitney según su distribución. Las nominales se compararon con X^2 . La correlación entre variables dimensionales se hizo con correlación de Pearson.

RESULTADOS.

Datos Generales.

El grupo se conformó con 32 casos y 24 controles. En la tabla 1 se encuentra la distribución por edad, género y las variables de somatometría. Para el género masculino en el grupo de pacientes con HUA fueron un total de 19 que se compararon con 12 controles y para el género femenino 13 casos comparados con 12 controles. La edad promedio para los hiperuricémicos es de 45.69 años \pm 11.6, sin varianza respecto a valor de 45.25 años \pm 12.5 para los controles. La falta de diferencia en las edades entre ambas muestras demuestra una selección adecuada para poder realizar un pareamiento significativo entre ambos grupos.

	Hiperuricémicos asintomáticos (n=32)	Sanos (n=24)	P
Hombres (No)	19	12	NA
Edad (X \pm DE, años)	45.6 \pm 11.68	45.25 \pm 12.5	NA
Peso (X \pm DE, kg)	79.2 \pm 13.49	71.63 \pm 10.89	0.03
Talla (X \pm DE, metros)	1.59 \pm 0.104	1.6 \pm 0.095	NA
Perímetro abdominal (X \pm DE, cm)	98.66 \pm 7.63	94.71 \pm 8.24	0.49
Índice de masa corporal (X \pm DE)	30.78 \pm 4.5	27.59 \pm 3.75	0.008

Tabla 1. Distribución de las variables en la población por género, edad y somatometría, NA No aplica.

Ácido Úrico y Somatometría

El peso fue superado para el primer grupo con 79.2 kg \pm 13.4 y en el caso del segundo grupo observamos un valor ponderal menor de 71.63kg \pm 10.9kg (p 0.03) (figura 1). Lo que respecta a la talla destaca una altura muy semejante entre ambos grupos con 1.59m \pm 0.1 para el grupo de HUA y en los controles

un valor de $1.6 \text{ m}\pm 0.09$. Los valores obtenidos para perímetro abdominal son de $98.66\text{cm}\pm 7.63$ en los pacientes problema y de $94.71\text{cm}\pm 8.24$ ($p 0.49$) para el promedio de los sanos

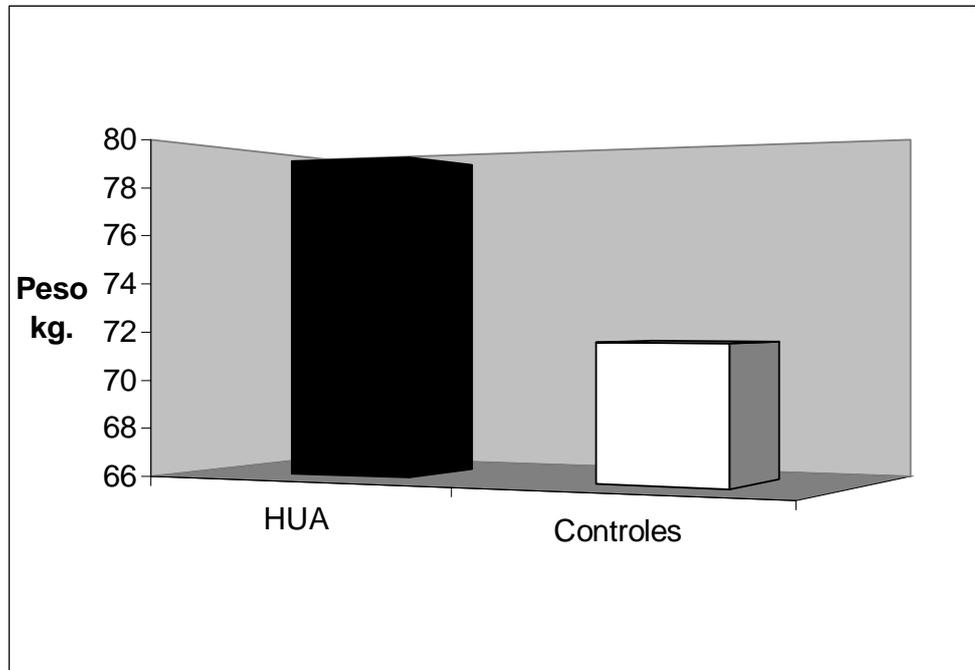


Figura 1. Comparación de peso entre ambos grupos. $p 0.03$

Respecto al índice de masa corporal (Figura 2) los resultados revelan una predominancia hacia obesidad en los casos y los controles una tendencia hacia el sobrepeso (IMC de 30.8 ± 4.5 y 27.6 ± 3.8 respectivamente con $p 0.008$).

Ácido Úrico y Función Renal

Dentro de los parámetros bioquímicos (Tabla 2) el valor de AU como parte fundamental de los criterios de inclusión fue considerablemente superior en los pacientes hiperuricémicos con valores de $7.68\text{mg/dL}\pm 1.47$ y en los normales la cifra fue de $4.8\text{mg/dL}\pm 1.01$. ($p 0.000$) (figura 3). En la figura 4 se resalta que la concentración de AU es más elevada en la población masculina

que en la femenina. Los valores en hombres oscilan en $8.44\text{mg/dL}\pm 1.32$ y $5.24\text{mg/dL}\pm 1.01$ para casos y controles respectivamente ($p < 0.05$). En relación con las mujeres los valores son de $6.55\text{mg/dL}\pm 0.83$ y $4.4\text{mg/dL}\pm 0.858$ ($p=0.67$) también correspondiente a pacientes HUA y controles.

	HUA	Controles	P
AU sérico ($X\pm DE$, mg/dL)	7.68 ± 1.47	4.8 ± 1.01	0.000
Creatinina sérica ($X\pm DE$, mg/dL)	0.96 ± 0.33	0.87 ± 0.15	NS
Urea sérica ($X\pm DE$, mg/dL)	34 ± 15.12	29 ± 7.84	NS
Colesterol sérico, ($X\pm DE$, mg/dL)	201.7 ± 30.1	202.5 ± 43.35	NS
Triglicéridos séricos ($X\pm DE$, mg/dL)	191 ± 92.09	173.6 ± 77.6	NS
AU urinario ($X\pm DE$, mg)	547.02 ± 179.4	NR	NA
Depuración de creatinina ($X\pm DE$, mL/min)	109.04 ± 33.09	98.25 ± 20.5	NS
Proteinuria 24 hrs, ($X\pm DE$,mg en 24 hrs).	425.8 ± 332.2	85.5 ± 6.36	0.03

Tabla 2. Distribución de las variables bioquímicas en la población. NS No significativa, NR No hay registro en expedientes clínicos, NA No aplica.

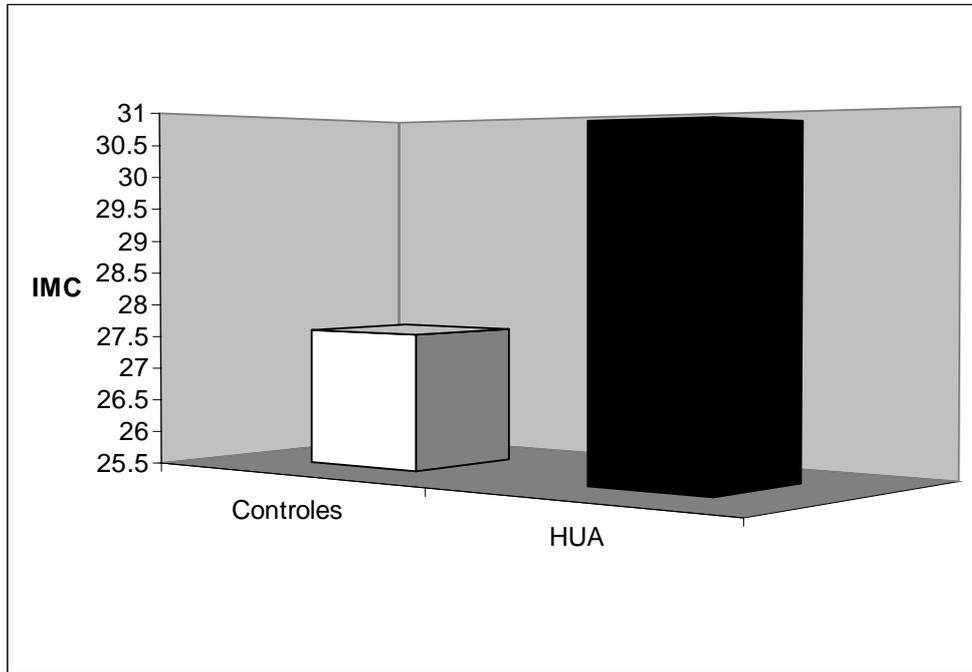


Figura 2. Comparación de IMC entre ambos grupos. p 0.08

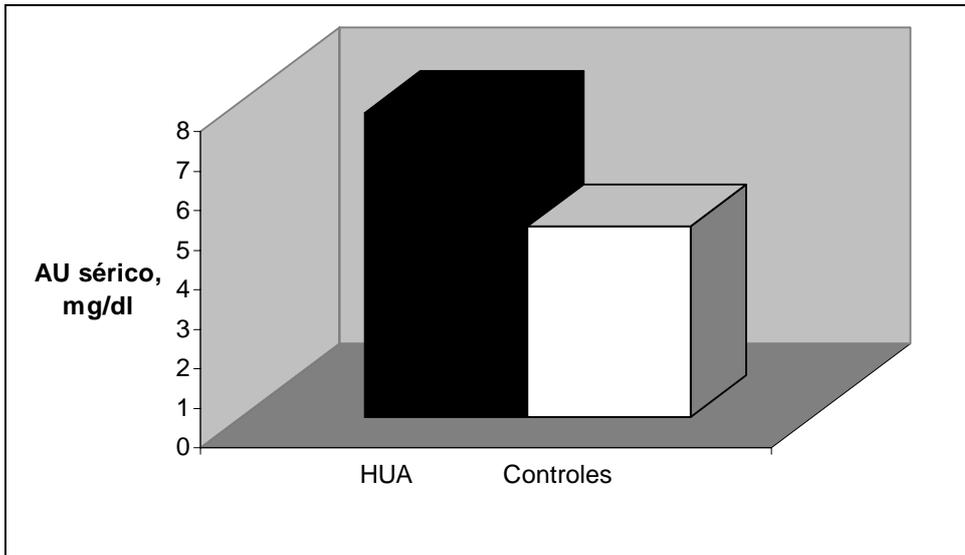


Figura 3. AU sérico en pacientes con HUA y sanos. p 0.000.

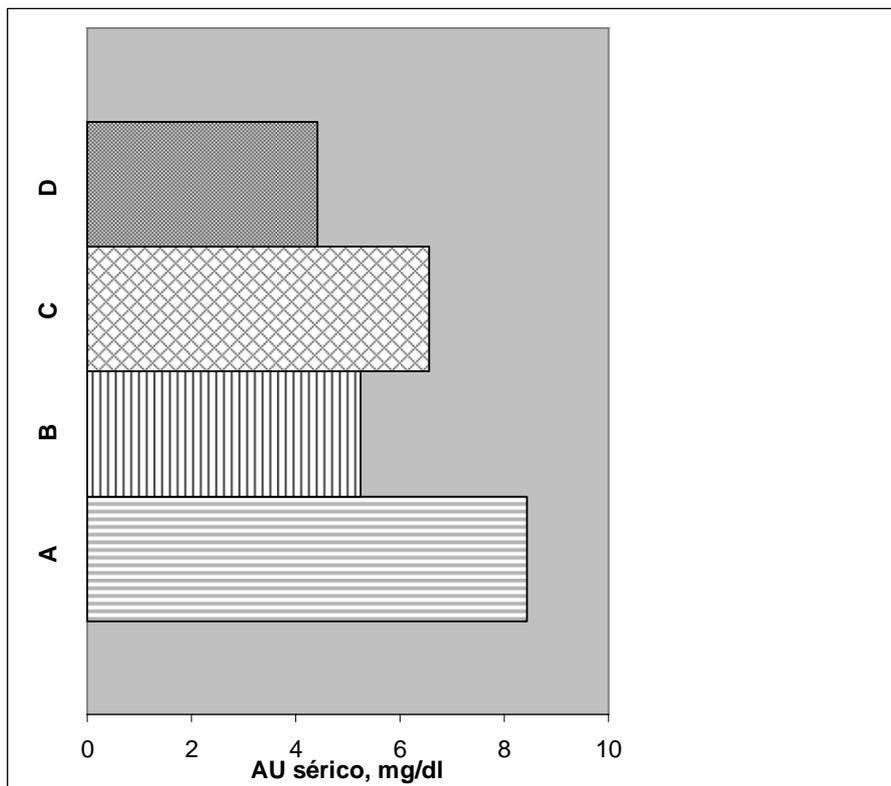


Figura 4 Comparación de los valores de AU sérico entre géneros, A.Hombres HUA, B.Hombres sanos (p <0.05) C. Mujeres HUA, D. Mujeres Sanas, p 0.67

Las determinaciones relacionadas con la función renal muestran un valor promedio en la depuración de creatinina para los hiperuricémicos asintomáticos de 109mL/min±33.09 y para los controles de 98.25mL/min±20.55 con p no significativa. Al distribuir los resultados del filtrado glomerular (Figura 5) en función de los dos intervalos de anormalidad (hipofiltrantes e hiperfiltrantes) se obtuvo que el 41% de los casos tiene una depuración de creatinina superior a 120mL/min con valor promedio de 138mL/min±20.77 y sólo el 13% de los controles cuenta con hiperfiltración, cuyo valor promedio es 137mL/min±19 (p0.084), el 44% de los hiperuricémicos asintomáticos mantiene un filtrado glomerular normal (es decir 80-120mL/min) comparado con el 70% de los controles que se

encuentran en la misma situación (p 0.084). Por otro lado llama la atención que sólo el 16% de los casos muestre una depuración de creatinina inferior a 80mL/min (hipofiltrantes, con valor promedio de 58.06mL/min±23.53) comparado con el 17% de los sanos que muestran el mismo fenómeno (con valor promedio de 73.5mL/min±6.19) y el valor de p es 0.08. En la figura 6 se muestra que cuando los agrupamos en individuos con filtrado glomerular anormal obtenemos que el 44% de los casos y el 70% de los controles son normofiltrantes comparados con el 56% de hiperuricémicos asintomáticos que demuestran anomalías en su depuración de creatinina en conjunto con el 30% de los controles con la misma condición (p 0.09). Ahora bien, si comparamos a los pacientes hiperfiltrantes HUA con los controles y los pacientes no hiperfiltrantes (normo e hipofiltrantes) de los respectivos grupos encontramos diferencia estadísticamente significativa (p0.035).

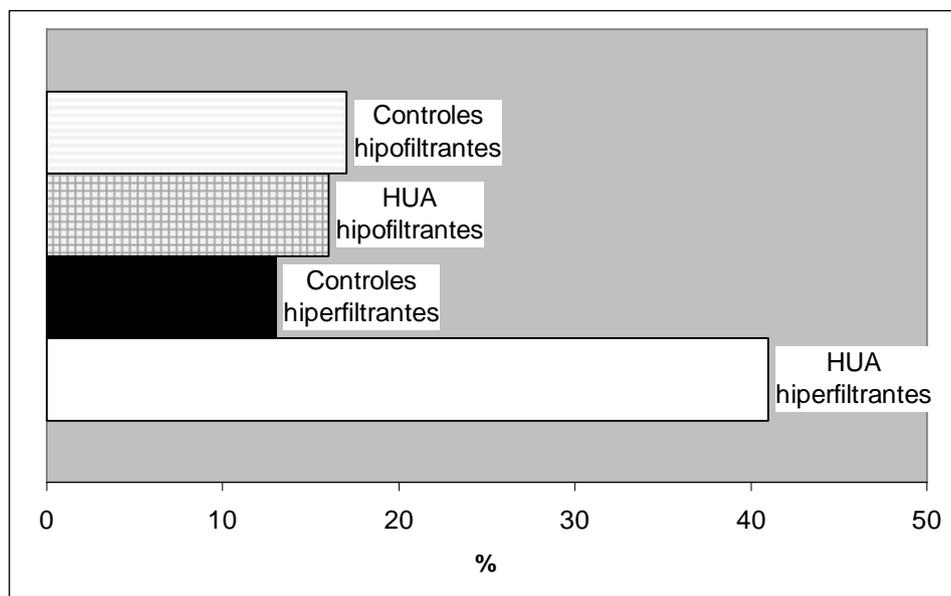


Figura 5. Distribución de los pacientes con alteraciones en la depuración de creatinina p 0.084. Comparación entre hiperfiltrantes y no hiperfiltrantes (p0.035).

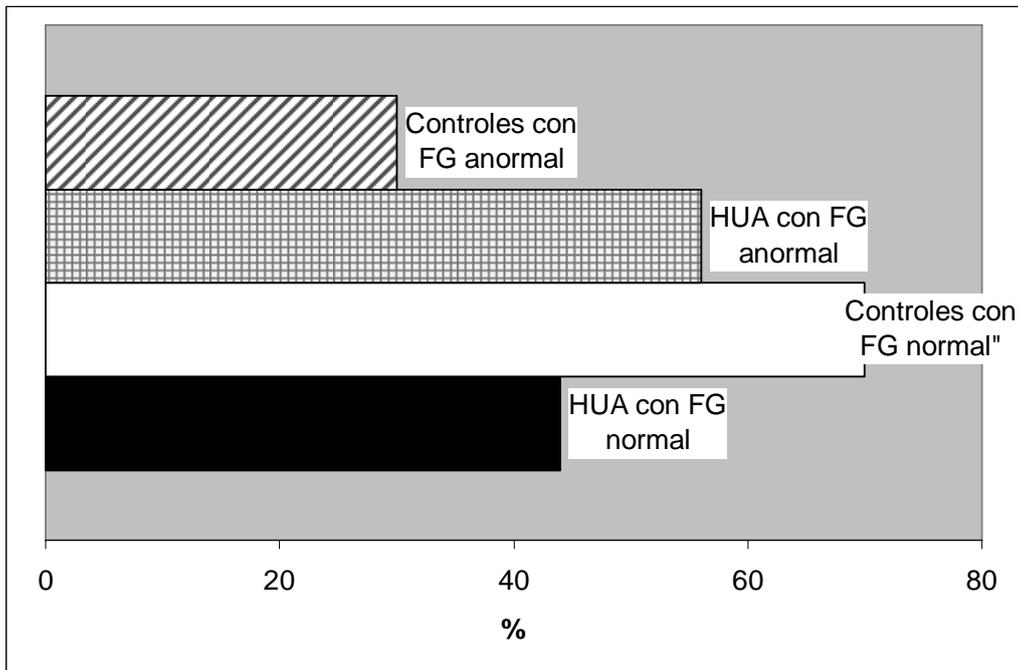


Figura 6. Distribución de la muestra por filtrado glomerular, FG Filtrado glomerular p 0.09.

Otro marcador importante de daño renal es el valor de creatinina sérica, en el estudio realizado encontramos que su valor promedio en los pacientes problema fue de $0.96\text{mg/dL} \pm 0.33$ y en los controles el valor es de $0.87\text{mg/dL} \pm 0.15$ con p no significativa. Sin embargo, aunque los resultados para la creatinina sérica como marcador de daño renal no fueron significativamente diferentes y además ninguno estuvo por arriba del punto de corte establecido con antelación para considerarlos anormales, sí destaca el valor de proteinuria como marcador de nefropatía. Los resultados obtenidos para los hiperuricémicos asintomáticos fue de 424mg en $24\text{ horas} \pm 332$ comparado con 86mg en $24\text{ horas} \pm 6.4$ en los casos (p 0.03) (figura 7). Los valores de urea sérica aunque diferentes, no cuentan con significancia estadística. Finalmente el valor de la depuración de AU en orina de 24 horas

muestra que los casos mantienen parámetros normales de eliminación urinaria diaria.

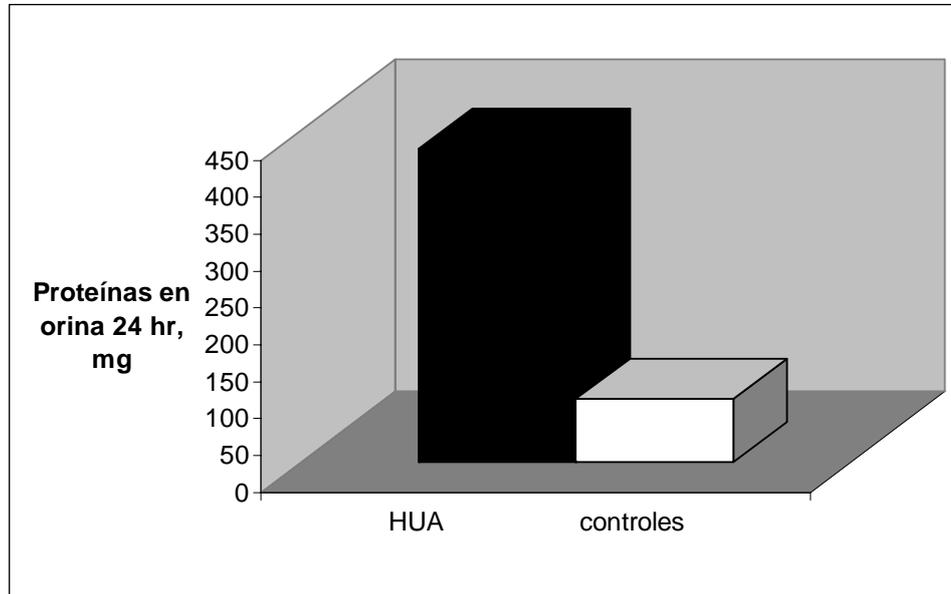


Figura 7. Determinación de proteinuria de 24 horas en ambos grupos. p 0.03.

Ácido Úrico y Dislipidemia.

Debido a la frecuente correlación entre HUA, dislipidemia y obesidad, incluso como copartícipes del síndrome metabólico, se realizó la comparación entre ambas muestras para determinar si existía diferencia con los valores de AU de los grupos y los triglicéridos séricos. Se documentó que el valor promedio para los HUA fue de $191.03\text{mg/dL} \pm 92.09$ y en los controles se encontró también la presencia de dislipidemia discretamente menor que los casos ($173.62\text{mg/dL} \pm 77.6$) con p no significativa. Cuando se comparan por variables nominales estos parámetros encontramos que el 63% de los casos presentó hipertrigliceridemia y el 57% de los controles mostró hipertrigliceridemia con valor estadístico de p no significativa. Por lo tanto en nuestro estudio se documenta dislipidemia en los casos y controles independientemente de los valores de AU sérico.

Coefficientes de Correlación.

Se realizó correlación lineal entre las diferentes variables dimensionales estudiadas por el método de Pearson (Tabla 3) y se muestra únicamente las de trascendencia estadística para el estudio. El AU sérico mantiene un coeficiente significativo con el peso ($r=0.345$ p 0.01), la talla ($r= 0.33$ p 0.01), proteinuria ($r=0.71$ p 0.03), creatinina sérica ($r=0.42$ p 0.001) y finalmente con la urea ($r=0.35$ p 0.008) (Figura 8). Se puede destacar que todas las correlaciones tuvieron coeficientes positivos y la más poderosa fue con la proteinuria. No obstante, por este método no se encontró correlación significativa entre AU con el filtrado glomerular ($r=0.205$ p 0.133), ni con la edad, perímetro abdominal, triglicéridos, IMC y AU en orina. El filtrado glomerular correlacionó positivamente con el peso, y el IMC ($r=0.7$ p0.00 y $r=0.441$ p 0.001 respectivamente).

	ÁCIDO ÚRICO SÉRICO	DEP. CREA.	PROTEINURIA	CREATININA SÉRICA	UREA SÉRICA
Edad		0.49p0.00			
Peso	0.34p0.01	0.70p0.00			
Talla	0.33p0.013	0.47p0.00		0.31p0.021	
IMC		0.44p0.001		-0.32p 0.017	
AU sérico			0.71 p 0.03	0.42 p 0.001	0.35 p 0.008
Depuración de creat.				-0.34 p0.011	-0.28 p0.038
Proteinuria	0.71 p 0.03			0.65 p0.058	
Creatinina	0.42 p0.001	-0.34 p0.011	0.65 p 0.058		0.69 p0.00
Urea	0.35 p0.008	-0.28 p0.03		0.69 p0.00	

Tabla 3. Coeficientes de correlación entre las variables estudiadas, se observa valor de r y posteriormente el valor de p. Sólo se muestran los coeficientes r importantes y con significancia estadística.

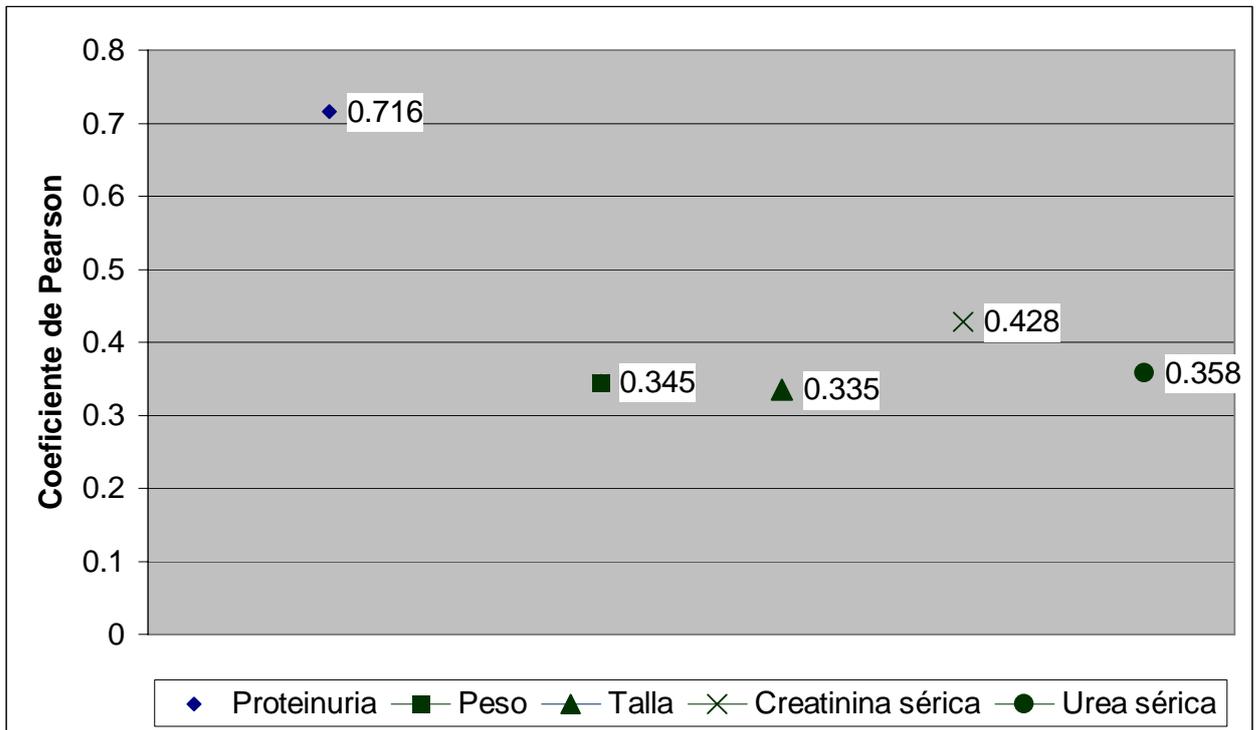


Figura 8. Correlación del AU con las variables más importantes por coeficiente de Pearson. Proteinuria p 0.03, peso p 0.01, Talla p 0.013, creatinina sérica p 0.01 y urea sérica p 0.008.

DISCUSIÓN.

Estudiamos el posible efecto nocivo del AU sobre los riñones de pacientes con HUA al comparar entre 2 grupos (casos y controles) marcadores como depuración de creatinina calculada, creatinina sérica, proteinuria en 24 hrs y urea sérica. También se compararon variables antropométricas como peso e IMC dado que existe una alta coexistencia entre HU y obesidad. Inicialmente la meta fue de 40 pacientes incluyendo casos y controles, sin embargo, únicamente se lograron parear de manera adecuada 24 pacientes hiperuricémicos por falta de controles que cumplieran los requisitos estrictamente. Con la finalidad de compensar esta deficiencia, incrementamos la población total de pacientes problema hasta 32 individuos de ambos géneros.

En este estudio con pacientes hiperuricémicos asintomáticos se muestra que la elevación de AU es más frecuente durante la vida adulta principalmente en hombres. En mujeres, por los niveles de AU en el grupo etario, podríamos inferir que probablemente corresponde a la etapa perimenopausica o inclusive francamente en la etapa posmenopáusica. En ésta se ha suspendido el efecto uricosúrico de los estrógenos (39) y así explicaríamos la elevación sérica de AU en edades maduras y no en edades tempranas. Curiosamente no se observó una correlación directa entre los niveles de AU y la edad ($r=0.15$ p 0.268) y los valores de AU sérico en los individuos más longevos (edad máxima 70 años) no fueron los más elevados comparados con los individuos más jóvenes (edad mínima 21 años) como se ha reportado en otras series (40). Probablemente falte incrementar la población a estudio para verificar esta observación.

El peso evidentemente fue superado en los pacientes con HUA en 7.6kg con respecto a los controles (p 0.03). El primer grupo se clasificó por ende como obesos (IMC de 30.7) y el grupo control (IMC de 27) como individuos con sobrepeso (p0.008). Este comportamiento ponderal respecto a los valores de AU sérico, afirma lo observado respecto a la íntima relación de HU y obesidad (4). La tendencia que muestran nuestros sujetos es que con obesidad hay mayores niveles de AU sérico comparado con los niveles de AU sérico en los pacientes con sobrepeso, y se asemeja a lo encontrado en los estudios consultados, que correlacionan a la HU como factor de riesgo cardiovascular independiente. Por ejemplo en el realizado por Alderman y cols (20) los hombres con valores de AU sérico de 5.5mg/dL tienen IMC alrededor de 26.8 ± 3.7 y contrasta con el último cuartil en donde el AU sérico es de 7.45mg/dL con IMC de 28.7 ± 4.3 (p<0.001). En el grupo femenino se observa un IMC de 27.1 ± 4.6 para 4.3mg/dL de AU sérico comparado con un IMC de 30 ± 5.6 con 6.1mg/dL de AU sérico. (p0.001). Una posible explicación pudiera ser el efecto que tiene la asociación de obesidad/hiperinsulinemia con el incremento en la reabsorción de sodio y urato vía renal cuando la insulina estimula al túbulo proximal (12) sin embargo, también se ha correlacionado a la leptina como modulador importante en este fenómeno, a saber, esta hormona sintetizada en el tejido adiposo funciona inhibiendo el apetito y se han observado datos compatibles con hiperleptinemia por resistencia a sus efectos en pacientes obesos (41). En el estudio realizado por Bedir y colaboradores (42) se encontró la asociación entre HU y elevados niveles de leptina sérica en pacientes obesos por correlación univariada. Aún no están claros los mecanismos moleculares pero la leptina pudiera ser el eslabón entre obesidad e HU.

En nuestro estudio se demuestra que el daño renal de los pacientes con HUA se manifiesta, entre otras, frecuentemente con aumento hacia parámetros anormales en la depuración de creatinina (hiperfiltración), más que con decremento en la tasa de filtrado glomerular (41% vs 13% respectivamente) y llama la atención que un mayor número de pacientes problema mantuviera depuraciones en niveles normales (44%). Probablemente esta aparente contradicción pueda ser subsanada, de primera instancia, al estudiar el comportamiento de la función renal comparado con diferentes intervalos de AU sérico con la finalidad de verificar si a mayor HU existe más hiperfiltración y también si al incrementar la muestra de casos en estudio se podrá brindar mayor peso porcentual y estadístico a los resultados. En este tenor al no observar la caída en los valores de filtrado glomerular, sino por el contrario un incremento, podríamos sospechar que el fenómeno, en nuestra población especial de HU asintomáticos, se atribuye a una manifestación de daño renal asociado a AU estrictamente. En segunda instancia, hemos documentado la asociación entre HU y obesidad con adecuados valores estadísticos, pero ¿El daño renal con hiperfiltración observado en nuestros pacientes se deberá esencialmente al fenómeno de HUA *per sé* o dependerá de la obesidad también?. Al correlacionar la depuración de creatinina calculada observamos una relación directa con peso e IMC (Tabla 3), por lo tanto los pacientes obesos cuentan con mayor depuración de creatinina conforme se incrementa el peso y el IMC. Ante la elevada prevalencia de HU y obesidad simultánea es difícil evaluar de forma independiente los efectos renales individuales, luego entonces, probablemente el efecto hiperfiltrante sea un fenómeno sinérgico entre la obesidad e HUA similar a lo observado en pacientes con nefropatía diabética en fases iniciales (43). Es posible que la obesidad sea el componente que brinde mayor peso a esta alteración, ya que lo

observado en animales de experimentación y humanos hiperuricémicos gotosos es una disminución del filtrado glomerular. En el 30-60% de los pacientes con nefropatía gotosa se disminuye la depuración de creatinina y las lesiones típicas son arterioesclerosis, arterioloesclerosis, glomeruloesclerosis, atrofia tubular y dilatación (4). Esta última premisa, como tercera instancia, orientaría a pensar que el efecto de HUA podría estar más en relación a hipofiltración glomerular. En la metodología de nuestro estudio es imposible diferenciar los efectos por separado que la HUA y la obesidad realizan sobre el filtrado glomerular, o bien cuál genera más daño que otro, sin embargo, un hecho importante es cuando los pacientes reciben tratamiento para disminuir los niveles de AU sérico y controlar la presión arterial se observa mejoría en la función renal (4). Se requieren una mayor población, estudios con análisis multivariados y experimentales para elucidar estas hipótesis.

No hay varianza trascendente entre ambos grupos en el caso de los pacientes hipofiltrantes (16% vs 17%), por lo que aún no podemos considerarlo como un marcador exclusivo y fidedigno de daño renal secundario a HUA, a pesar de ser la caída del filtrado glomerular una observación frecuente en HU con nefropatía por depósito de cristales de urato. Finalmente, es muy claro que en términos globales se detecta alteración en la función renal entre los pacientes problema cuando se comparan con sus controles ya que el 56% de los HUA mantuvo indicadores de daño renal y sólo el 30% de los pacientes “sanos” mostró este patrón.

No se comprobó diferencia real entre los promedios de depuración de creatinina para ambos grupos, esto puede ser atribuido a la distribución bimodal de anormalidad, para esta variable, que mantuvo la población problema (hipo-normo-hiperfiltrantes) -con dos picos distantes mínimo y

máximo considerados como alterados- y que consecuentemente provocan que esta medida de tendencia central no refleje la varianza de las determinaciones más frecuentes. Así, al utilizar una medida similar a la moda, la mayoría de valores absolutos en la depuración de creatinina se localizan en rangos superiores a 120mL/min. Esta es la causa por la cual no se demostró una asociación positiva o negativa en la depuración de creatinina con significancia estadística entre los casos y controles.

En este trabajo no logramos encontrar diferencia significativa entre las determinaciones promedio de creatinina sérica, inclusive en ningún grupo femenino se pudo documentar elevación de los niveles por arriba de 1.2mg/dL. Sólo en dos hombres HUA hay datos de nefropatía incipiente por encontrarse valores que rebasan 1.4mg/dL, sin embargo, el coeficiente entre HU y creatinina sérica resultó positivo y significativo, lo que sugiere un incremento de las concentraciones de creatinina al aumentar la HU. Así, el daño renal mediado por HUA sería manifiesto por elevación de la creatinina sérica y evidentemente a su vez, sería un reflejo de la potencial caída del filtrado glomerular. Esta hipótesis da forma a lo discutido previamente como tercera opción. Por lo tanto podemos inferir nuevamente que se requiere mayor muestra para evaluar un intervalo realmente confiable entre los valores de creatinina de los enfermos con respecto a los sanos y que reflejen sustancialmente de forma confiable el incremento de este azoado como marcador de daño renal.

Resultan muy interesantes los resultados de proteinuria en 24horas, la diferencia entre el grupo problema y los sanos es amplia, con valor de p estadísticamente significativo y con el coeficiente de correlación más

poderoso, lo que sugiere que los pacientes con HUA desarrollan daño renal manifiesto por hiperfiltración glomerular y además existe pérdida de proteínas con incremento gradual, conforme se elevan las concentraciones de AU sérico, hasta alcanzar el rango de proteinuria moderada; en ningún caso se alcanzó el rango nefrótico. No descartamos la posibilidad en que se haya trascendido la fase de microalbuminuria debido a la existencia de 2 pacientes en este rango para los controles, tal como se ha visto en experimentos murinos (47,48). Esta variable como reflejo del daño renal es la única que podemos asociar sólidamente con la HUA.

La urea es otro producto nitrogenado que se eleva en pacientes con daño renal, sin embargo, su compleja cinética corporal lo hace ser poco confiable para evaluar nefropatía individualmente. En el estudio se comprobó que los pacientes HUA mantienen niveles séricos más elevados comparados con los sanos e incluso correlaciona adecuadamente con los valores de AU sérico. La postura de los autores es evaluar este parámetro bioquímico para asociarlo a insuficiencia renal a la luz de los demás determinantes que tienen más peso fisiopatológico.

El valor promedio de la depuración de AU en orina de 24 horas en el caso exclusivo de los paciente HUA refleja cifras normales. Lo reportado en la literatura establece que aproximadamente 80-90% de los pacientes HU son hipoexcretors. En la población estudiada solamente 1 paciente se clasificó como tal. Este dato debe ser tomado con reserva ante la muestra limitada en la determinación urinaria del parámetro mencionado.

En nuestro estudio se logra demostrar que la HUA primaria en humanos con obesidad y dislipidemia, pero sin hipertensión arterial, diabetes mellitus,

insuficiencia hepática, cardíaca, etilismo, ingesta de fármacos hiperuricemiantes y sin manifestaciones clínicas debidas al depósito de cristales de AU o uratos, genera alteración en algunos parámetros de evaluación para función renal principalmente la depuración de creatinina, proteinuria y urea sérica. Para que un paciente desarrolle inicialmente HUA primaria o secundaria, requiere que se presenten variables como edad avanzada, ingesta de fármacos como AINE, diuréticos, factores genéticos, ambientales (ingesta de alcohol, alimentación, etc.) y enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia (4). Los componentes del síndrome metabólico son las más frecuentemente asociadas a HU y nuestros pacientes pertenecen a las dos últimas descritas en este rubro. Actualmente sabemos que en fases tempranas del síndrome metabólico cuando aún no se desarrolla diabetes, hipertensión o no hay evidencia al menos clínica de daño cardiovascular, se puede encontrar la coexistencia de HUA con obesidad/dislipidemia como marcadores tempranos que predicen el desarrollo de la enfermedad (44). Al estar la obesidad y dislipidemia altamente relacionados con HU fue imposible separar estas entidades para contar con pacientes HUA puros. Considerando que la elección de la muestra fue al azar, realmente alarma demasiado en términos de salud pública la prevalencia de individuos que siendo HU tienen estos dos componentes del síndrome metabólico –obesidad, dislipidemia-, y más aún, que se sugiere daño renal por tener, además del AU sérico elevado otros factores de riesgo cardiometabólico. Hasta la realización de este estudio estrictamente no podemos separar las acciones que sobre la hiperfiltración glomerular tiene la HUA y la obesidad en los pacientes. Pero tampoco podemos demeritar las acciones nocivas del AU sobre el riñón. Por otro lado en nuestro estudio la dislipidemia no fue influencia en el comportamiento renal de los pacientes ya

que su diferencia carece de significancia estadística. Las evidencias en animales comprueban una multiplicidad de factores fisiopatológicos involucrados en la relación HU y nefropatía. Desde los experimentos realizados por Mazzali y colaboradores en ratas (36) se ha observado que el AU provoca cambios en el riñón que conllevan a hipertensión arterial asociado a daño de tipo isquémico caracterizado por fibrosis, infiltración de células inflamatorias, activación del sistema renina yuxtaglomerular, al decremento en la mácula densa de óxido nítrico sintetasa neuronal y al incremento de determinantes bioquímicos de daño renal como la osteopontina. Empero no son los únicos descubiertos: por esta misma línea otro estudio demostró que el AU aumenta el grosor de la capa media de los vasos preglomerulares al estimular la proliferación de músculo liso y este fenómeno es independiente de la tensión arterial y parcialmente dependiente de angiotensina II (45). Cuando se activa el sistema renina angiotensina yuxtaglomerular (SRA) se detecta un incremento en la presión hidrostática intraglomerular que se traduce en hipertrofia vascular y glomerular. Evidentemente conlleva a perder su capacidad autorreguladora y el riñón se torna más vulnerable al daño vascular, intersticial y parenquimatoso (46).

Se ha comprobado que las ratas hiperuricémicas con daño renal/hipertensión arterial y además parcialmente nefrectomizadas manifiestan su condición nefrológica con hipertensión arterial más severa, incremento en la proteinuria y niveles más altos de creatinina sérica que las ratas hiperuricémicas con masa renal intacta (aunque éstas últimas cursan con microalbuminuria con HU prolongada). Más aún, el fenómeno es totalmente dependiente de los niveles de AU sérico (47, 48). En humanos también se ha observado que la HUA leve altera la hemodinamia glomerular al disminuir el flujo sanguíneo renal vía vasoconstricción arteriolar aferente y además los pacientes muestran mayor

proteinuria (49), tal como muestran nuestros hallazgos. Este complejo mecanismo es mediado por activación excesiva del SRA (50). Finalmente la HU conlleva a disfunción endotelial mediante la merma de óxido nítrico y a la inhibición de la síntesis del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) alterando aún más la hemodinamia intraglomerular (51).

El alopurinol y la benzodiarona disminuyeron la tensión arterial y la HU, pero su efecto trascendió hasta la regresión de la mayor parte de los cambios previamente comentados sufridos por el riñón. Finalmente los estudios comentados documentan la multiplicidad de cambios patológicos en el riñón de rata y de manera interesante se expresan clínica y bioquímicamente de forma similar a lo encontrado en nuestro estudio con humanos.

En este momento las preguntas hechas con antelación: ¿La HU será generadora de hipertensión y posteriormente de daño renal en humanos? o ¿La HU será generadora de daño renal de manera directa y posteriormente de hipertensión nefrogénica?. Pudieran alcanzar rasgos de objetividad dado que a pesar de no contar hasta el momento con experimentos *in vivo* o *in vitro* en humanos pudimos evidenciar que los pacientes estrictamente con HUA primaria y obesidad/dislipidemia asociada, realmente desarrollan daño renal (hiperfiltración glomerular, proteinuria) en ausencia de hipertensión arterial. Éste último en función de los experimentos en ratas pudiera coincidir, entre otros, con arteriopatía, incremento en la cascada inflamatoria, glomeruloesclerosis, disfunción vascular a nivel de la íntima y la media, alteración de sistemas humorales como el SRA, o el relacionado con el óxido nítrico y su cascada metabólica, además de los cambios hemodinámicos intraglomerulares ya descritos. La manifestación de proteinuria y alteración del filtrado glomerular son condiciones que coinciden con lo observado en el

modelo murino. Esto nos sugiere que los pacientes con HUA podrían tener daño intersticial, vascular y parenquimatoso similar a las ratas y que realmente pudiera depender de la HU. La coexistencia simultánea de hipertensión arterial/daño renal en las ratas, pudiera diferir para el caso del humano, con daño renal de forma primaria y consecuentemente de manera futura la elevación en la presión arterial. Esto debido a la presencia de HU sin evidencia de elevación de las cifras tensionales en los pacientes estudiados. Más aún, esta condición podría depender del tiempo de evolución que cada individuo tenga con HU, es decir, a mayor cronología con HU mayor daño renal (manifiesto por los cambios reportados) y mayores posibilidades de desarrollar incrementos en la tensión arterial. Una debilidad en el trabajo radica en el desconocimiento sobre la temporalidad que cada paciente tiene en relación a sus valores de AU sérico.

En el futuro está pendiente la evaluación del daño renal en humanos por HU *per sé*, fuera del sesgo que la obesidad agrega y el incremento del número de la muestra pudiera mejorar los resultados obtenidos con esta cantidad de casos y probablemente correlacionar de manera mas significativa los valores de AU sérico con la creatinina sérica y con el filtrado glomerular real en 24 horas. Así también será necesario elucidar los mecanismos moleculares de daño renal en el humano, hasta ahora desconocidos y los potenciales efectos benéficos que tuviera la terapéutica para disminuir los niveles de AU sérico, tal como los observados en los modelos de HU en ratones.

CONCLUSIONES.

La HUA es una entidad temprana de daño cardiovascular que se encuentra altamente asociada a obesidad y que no necesariamente coexiste con hipertensión arterial, inclusive puede antecederla. Desde fases iniciales cuando los pacientes elevan AU sérico se puede encontrar daño renal manifiesto por un incremento en la depuración de creatinina (hiperfiltración) y proteinuria. Es muy posible que el AU sérico fuera del contexto hipertensivo sistémico genere en la economía renal eventos similares a los ocurridos en el riñón murino que se caracterizan por arteriopatía aferente, glomeruloesclerosis, infiltrado inflamatorio e hipertensión glomerular renino dependiente. Hasta este punto no podemos diferenciar los efectos sobre el riñón que tiene la HUA aislada y la obesidad concomitante. Se necesitan estudios experimentales y con mayor número de pacientes para poder elucidar estas condiciones. Finalmente al parecer la HU no es únicamente un marcador de nefropatía, sino un actor elemental en su génesis.

REFERENCIAS

1. Voet D, Voet J, Biochemistry. 1st ed. New York:Omega;1992. p. 812.
2. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Ho Cha S. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417:447-52.
3. Hyon KC, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005;143:499-516.
4. Vázquez-Mellado J, Alvarez-Hernández E, Burgos-Vargas R. Primary prevention in rheumatology: the importance of hyperuricemia. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18:111-24.
5. Wu XW, Lee CC, Muzny DM, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol*. 1992;34:78-84.
6. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et.al. Uric Acid, Hominoid Evolution, and the Pathogenesis of Salt Sensivity. *Hypertension* 2002;40:355-60.
7. Bradley A, Caskey CT. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:742-46.
8. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver W. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005;25:3-8.
9. Nishikimi M, Fukuyama R, Minoshima S et. al. Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulano-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man. *J Biol Chem*. 1994;269:13685-688.

10. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T. et. al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:1363-71.
11. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and Chronic renal disease: Possible implication of hyperuricemia on progress of renal disease. *Semin Nephrol.* 2005;25:43-9.
12. Johnson RJ, Kang DH, Feing D, Kivlinghn S, Kanellis J, Watanabe S. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension.* 2003;41:1183-90.
13. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1985;121:11-18.
14. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, et. al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona young men atherosclerosis risk factor study. *Int J Obes.* 1996;20:975-80.
15. Rathman W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA Study. *Ann Epidemiol.* 1998;8:250-61.
16. Rich MW. Uric acid: is it a risk factor for cardiovascular disease?. *Am J of Cardiol.* 2000;85:1018-21.
17. Jossa F, Farinaro E, Panico S, Krogh V, Celentano E, Galasso R. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens.* 1994;8:677-81.

18. Verdecchia P, Giuseppe S, Gianpaolo R, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: The PIUMA study. *Hypertension*. 2000;36:1072-8.
19. Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality. *JAMA*. 2000;283:2404-10.
20. Alderman M, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;34:144-50.
21. Franse LV, Pahor M, DiBari M, Shorr RI, Wan JY, Somes GW, et. al. Serum uric acid and cardiovascular events in older persons with isolated systolic hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:S10.
22. Franse LV, Pahor M, DiBari M, Shorr RI, Wan JY, Somes GW, et. al. Serum Uric acid, its change with diuretic use and risk of cardiovascular events in the systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) (abst.). *Am J Hypertens*. 1999;12(suppl A):13A.
23. Culleton BF, Martin G, Larson ScD, William BK, Levy D. Serum Uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7-13.
24. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, Sánchez Lozada LG, et. al. Essential Hypertension, progressive renal disease, and uric acid: A Pathogenic Link?. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1909-19.
25. Stavric B, Johnson WJ, Grice HC. Uric acid nephropathy: an experimental model. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1969;130:512-16.
26. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson A, Kang DH, Gordon KL, et. al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38:1101-06.

27. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966;275:457-64.
28. Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001;24:691-97.
29. Iseki K, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk factors of end-stage renal disease and serum creatinine in a community-based mass screening. *Kidney Int.* 1997;51:850-54.
30. Shigematsu Y, Hamada M, Hiasa G. et.al. Serum creatinine level underestimates hypertensive renal involvement in elderly patients with essential hypertension. *Hypertens Res.* 1999;22:297-301.
31. Messerli FH, Frohlich ED, Dreslinski GR, Suarez DH, Aristimuno GG. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med.* 1980;93:817-21.
32. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened Cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31-41.
34. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA.* 2001;285:2486-97.
35. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2005;28 Suppl 1:S37-S42.

- 36.Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JI, et. al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA. 2003;289:2560-72.
- 37.Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The Epidemiological of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol. 1993;22:6A-13A.
- 38.Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical Practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39 suppl 2:S1-S246.
- 39.Nicholls A, Snaith ML, Scott JT. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels. British Medical Journal. 1973;I:449-51.
- 40.Lai SW, Tan CK, Ng CK. Epidemiology of hyperuricemia in the elderly. The Yale J of Biol and Med. 2001;74:151-7.
- 41.Montague CT, Farooqui IS, Whitehead JP, et.al. Congenital Leptin deficiency is associated with severe early onset obesity in humans. Nature. 1997;387:903-8.
- 42.Bedir A, Tprobas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations un humans. Jpn Heart J. 2003;44:527-36.
- 43.DeFronzo RA. Diabetic Nephopathy. En: Inzucchi SE. The Diabetes Mellitus Manual. 6th Ed. Mc Graw Hill. 2005;p 325-46.
- 44.Vázquez-Mellado J, Hernández Cuevas C, Hernández L, et. al.. Metabolic Syndrome course and its complications in gout patients. (Abstr) Ann Rheum Dis. 2006;65 suppl 1:438
- 45.Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q. Hyperuricemia induces primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-

- independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282:F991-7.
46. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, et. al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283:F1105-10.
47. Kang, Duk-Hee, Nakagawa, Takahiko, Feng, Lili, et. al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2888-97.
48. Nakagawa T, Mazzali M, Kang DH, Kanellis J, Watanabe S, Sánchez-Lozada LG. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol.* 2003;23:2-7.
49. Shoback DM, Williams GH, Moore TJ, et. al. Defect in the sodium modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest.* 1983;72:2115-24.
50. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH. et. al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004;66:1465-70.
51. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67:237-47.

ANEXO 1

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
PROTOCOLO HU ASINTOMÁTICA Y DAÑO RENAL**

Fecha _____ y
hora: _____

Nombre
paciente: _____

Edad: _____ (escribir número arábigo y años cumplidos)

Género: _____ (para Masculino anotar M y femenino anotar F)

Expediente clínico: _____ (anotar número completo y hospital de procedencia)

Dirección: _____

Teléfono: _____

Servicio de captación: _____ (anotar completo el nombre ej. Medicina interna, Reumatología)

SOMATOMETRIA:

Peso: _____ (Anotar en número arábigo y en kilogramos)

Talla: _____ (en metros)

IMC: _____

Perímetro de cintura: _____ (en centímetros)

Tensión Arterial: _____ (en milímetros de Mercurio, sentado con reposo de 5 minutos)

DATOS BIOQUÍMICOS:

Parámetros	Unidades medida	Valor absoluto
AU sérico	mg/dL	
Creatinina sérica	mg/dL	
Urea sérica	mg/dL	
Colesterol total sérico	mg/dL	

Triglicéridos séricos	mg/dL	
Filtrado glomerular	mL/min	
Acido úrico urinario 24 hrs.	mg/24hrs	
Proteinuria 24 hrs.	mg/24hrs.	

Nombre _____ de _____ quien
 Capturó: _____