



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

**"ASOCIACIÓN DE HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN BIOPSIA  
CERO DE DONADORES RENALES CON HIPERURICEMIA EN  
EL SEGUIMIENTO O AL MOMENTO DE LA DONACIÓN"**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
**NEFROLOGÍA**

PRESENTA:  
**DR. EMILIO MEJÍA LÓPEZ**

TUTORES  
**DR. JUAN PABLO HERRERA FÉLIX  
DRA. MARÍA DEL CARMEN ÁVILA CASADO**

MÉXICO D.F. AGOSTO DEL 2009





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.

---

**DRA. MARTHA FRANCO GUEVARA**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**“IGNACIO CHAVEZ”**

---

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**“IGNACIO CHAVEZ”**

---

**DR. JUAN PABLO HERRERA FÉLIX**  
**TUTOR DE TESIS**  
**ADSCRITO DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**“IGNACIO CHAVEZ”**

---

**DRA. MARÍA DEL CARMEN AVILA CASADO**  
**TUTOR DE TESIS**  
**JEFA DE SERVICIO DE PATOLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**“IGNACIO CHAVEZ”**

---

**DR. EMILIO MEJÍA LÓPEZ**  
**ALUMNO DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**  
**“IGNACIO CHAVEZ”**

## DEDICATORIA

A mi amada esposa *Carolina* por todo el amor y cariño incondicional que me has dado desde que iniciamos esto, por venir a cambiar mi vida y hacerme el hombre más feliz de este mundo, gracias por ser mí amiga, compañera y por estar conmigo en todo momento, te amo.

A mi querida hija *Karemy* por llegar a mi vida y hacerme el padre más feliz del mundo, eres mí máximo estímulo para seguir adelante día a día, gracias mi vida por todo tu amor, cariño, por llenar de alegría nuestro hogar y por los sentimientos inigualables que me haces sentir, te amo.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres *Graciela y Manuel* por el esfuerzo de toda una vida, por su apoyo incondicional en todo momento, gracias por mantenerme en el camino correcto, lo cual me ha permitido realizarme como persona y como profesional.

A mis hermanos *Cecilia, Silvia, Manuel, Hilda y David* por brindarme su cariño, apoyo y ser un estímulo constante desde las etapas iniciales y a lo largo de mi vida, gracias por ser mi ejemplo a seguir.

A mis sobrinos *Amir, Hilda, Humberto, Mariana, Ailin, Diana, César, Manuel, David y Melisa* por llenar de alegría mi vida y ser un estímulo importante para continuar con mis estudios.

Al resto de mi familia *Carmen, Esmeralda, Humberto, Arturo y Raúl*, por brindarme su amistad y apoyo, gracias por estar conmigo cuando los he necesitado, a la señora *Rosa* por apoyo, sin su ayuda carolina y yo no hubiéramos logrado esto.

A mi *Mama Paz*, por ser un ejemplo de perseverancia y tenacidad en la vida, a mi tío *Andrés* por ser un ejemplo como persona y como médico, por hacerme sentir su apoyo y no perder la fe en mi, al resto de mis tíos y especialmente a todos mis primos por su apoyo en todo momento, por estar pendiente de mi desarrollo personal, profesional y por hacer más agradable y llevadera mi estancia fuera de casa.

A mis maestros *Juan Pablo Herrera, María del Carmen Ávila, Francisco Rodríguez, Héctor Pérez Grovas, José Hernández, Eduardo Mancilla, Martha Franco, Magdalena Madero, Alfonso Mariscal y Armando Vázquez* por compartir sus conocimientos y experiencia para mi formación, con lo cual beneficiaré la atención de mis pacientes.

Un agradecimiento especial a mis compañeros residentes de generaciones previas y de las actuales, especialmente a *Carmina, Emmanuel, Jesús y Manuel* con quienes compartí trabajo, desvelos y muy buenos momentos, sin su apoyo y trabajo en equipo quizás fue más sencillo lograr esto, gracias amigos.

# ÍNDICE

	PAGINA
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
HIPÓTESIS	34
OBJETIVO	35
MATERIAL Y METODOS	36
RESULTADOS	42
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	57
BIBLIOGRAFÍA	58

# **ASOCIACIÓN DE HALLAZGOS HISTOLÓGICOS EN BIOPSIA CERO DE DONADORES RENALES CON HIPERURICEMIA EN EL SEGUIMIENTO O AL MOMENTO DE LA DONACIÓN**

## **INTRODUCCIÓN**

El trasplante renal de donador vivo relacionado es un procedimiento medico que ha dejado huella en la historia de la medicina desde que se realizó exitosamente en un par de gemelos idénticos en Boston en 1954. Con el paso de los años este procedimiento se ha vuelto común en la medicina y ha tenido un crecimiento enorme, debido en gran parte a las ventajas que ofrece un trasplante renal sobre otras modalidades de tratamiento como diálisis peritoneal y hemodiálisis, presentando una mejor calidad de vida, un mejor costo beneficio y algo muy importante una disminución en la mortalidad comparado con los pacientes que se encuentran en lista de espera para donador cadavérico (1). En algunos países en los cuales no está legislado el trasplante de donador cadavérico y la única opción que se tiene es el trasplante de donador vivo, en la actualidad la tendencia que se tiene es a incrementar la donación de donador cadavérico y a ampliar los criterios de donación para fomentar este tipo de donaciones, en algunos países desarrollados el total de donaciones por año es de un 50% de donadores vivos y 50% de cadáver. No tenemos que olvidar que aunque el trasplante de donador vivo es un procedimiento éticamente correcto implica un riesgo tanto para el receptor como para el donador el cual es un paciente sano y realiza la donación

de manera altruista sin ningún interés más que la mejoría de su receptor. En la actualidad la mortalidad del donador al momento de la cirugía se estima en 2 a 3 muertes por cada 10.000 procedimientos, por lo que en los hospitales se debe de poner la misma atención tanto para el donador como al receptor (2).

Los avances en el ámbito del trasplante no se han limitado al receptor y también con el paso del tiempo se han descrito avances en los procedimientos relacionados a los donadores. Inicialmente, la nefrectomía por donación se realizaba por medio de cirugía abierta, posteriormente con mini-incisiones y en la actualidad por medio de cirugía laparoscópica, las principales complicaciones durante el evento quirúrgico se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

<b>Complicaciones Graves</b>	<b>Complicaciones Gastrointestinales</b>	<b>Complicaciones Pulmonares</b>	<b>Miscelaneas</b>
<b>Muerte</b>	Perforación intestinal	Atelectasia	Rabdomiolisis
<b>Embolismo cerebral</b>	Íleo prolongado	Neumotórax	Trombosis venosa Profunda
<b>Hemorragia severa</b>	Oclusión intestinal	Neumonía	Infección de la herida
<b>Embolia pulmonar</b>	Hernias postquirúrgicas		Ascitis quilosa
<b>Cardiopatía isquémica</b>			
<b>Lesiones vasculares</b>			
<b>Laceración esplénica</b>			

Esta evolución ha permitido que las complicaciones en los donadores sean cada vez menores y varían dependiendo el centro en donde se lleve realice el estudio pero se puede decir que en general la incidencia de complicaciones es baja, por ejemplo en un estudio en Alemania realizado entre 1994 y 2001 analizó 160 nefrectomías por trasplante y reportó la presencia de complicaciones menores en 35 pacientes y complicaciones mayores en solo 6 pacientes, no se presentó

ningún caso de defunción. En el seguimiento a los donadores hasta 62 meses posterior a la nefrectomía se encontró que mantenían función renal normal y sin haber desarrollado enfermedades como hipertensión y diabetes mellitus (3).

## **CONSECUENCIAS DE LA DONACIÓN**

Una de las principales preocupaciones del trasplante renal de donador vivo era la suposición de que los pacientes monorrenos tenían una mayor predisposición a desarrollar insuficiencia renal o una muerte prematura en los donadores, sin embargo, en estudios recientes se ha demostrado que los donadores renales tienen una sobrevida mayor comparados con la población general, esto basado en el hecho de que los donadores son evaluados de manera meticulosa y se descartan múltiples patologías además de que algunos continúan un control médico regular (4).

Posterior a la nefrectomía se presentan diversos cambios tempranos en el funcionamiento renal, uno es el incremento del flujo a nivel renal de hasta un 70% esto dentro de los primeros 7 días posteriores a la donación, teniendo como resultado una hiperfiltración (5).

Diversos modelos experimentales han demostrado que es posible generar insuficiencia renal reduciendo en 5/6 la masa renal mediante la exclusión vascular, con una menor reducción en la masa renal el impacto sobre la función total es menor y no se desarrolla insuficiencia renal (6).

Por otro lado, en un estudio realizado por Anderson y colaboradores, se evaluó a 232 pacientes nefrectomizados por causas benignas, comparando la sobrevida con la población general no encontrando diferencias en la sobrevida de ambas poblaciones (7), Najarian y colaboradores estudiaron a donadores veinte años después de su donación estudiando su función renal, presión arterial y proteinuria, se estudiaron 78 donadores, habían fallecido 15 donadores por causas no renales, el promedio de creatinina de los pacientes fue de 1.1 mg/dl, la presión arterial en promedio fue de 134/80 mmHg, 32 % de los pacientes se encontraban con tratamiento antihipertensivos y 23% tenían proteinuria (8).

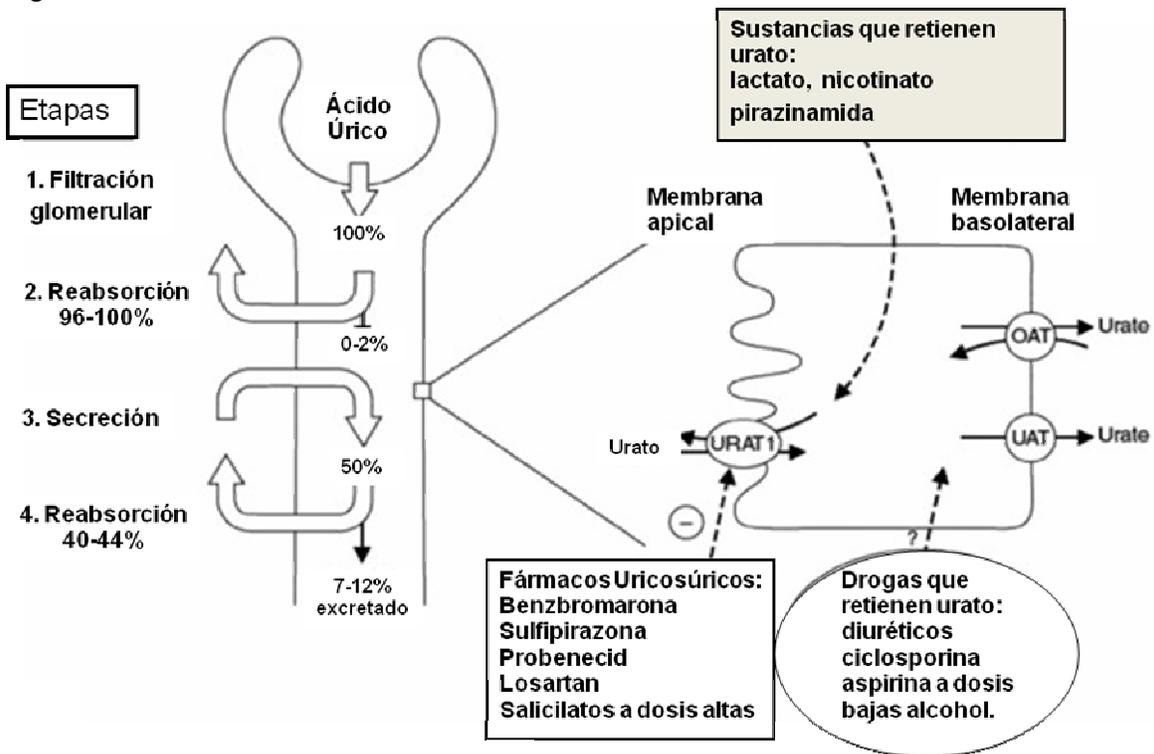
Posterior a la nefrectomía los niveles de excreción de ácido úrico tienden a incrementar, esto se determinó en pacientes que se sometieron a nefrectomía por diversas causas como fueron donación renal, adenocarcinoma, nefrolitiasis, hidronefrosis, quistes renales, trauma renal, estenosis ureteropielica, a todos los pacientes se les determinó la fracción excretada de ácido úrico previo a la nefrectomía encontrando un incremento de la excreción dentro de las primeras semanas posteriores a la donación con una disminución progresiva hasta quedar con un incremento del 50% comparada con sus niveles basales, con lo cual se mantienen niveles séricos normales de ácido úrico(9).

## **METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO**

El ácido úrico es un ácido débil de trioxipurina con peso molecular de 168, se compone por una subestructura de pirimidina e imidazol con moléculas de oxígeno. Se produce por el metabolismo de las purinas exógenas y endógenas, se obtiene por la degradación de la xantina por medio la xantino oxidasa o por su isoforma la xantino deshidrogenasa.

El principal sitio de excreción del ácido úrico es el riñón, con una excreción de 150 a 750 mg/día. El metabolismo renal se lleva a cabo en 4 pasos, inicialmente se filtra libremente en el glomérulo, se reabsorbe y se excreta en el túbulo proximal y posteriormente se reabsorbe postsecreción en la región proximal del túbulo contorneado figura 1. Se ha propuesto dos mecanismos de membrana como principales medio es de secreción y reabsorción del ácido úrico, el primero de ellos es por medio de un transportador de ácido úrico (URAT-Q1) el cual es miembro de la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT) la secreción parece estar mediada por transportadores de ácido úrico dependientes de voltaje. Otro gen que está en relación con la secreción de ácido úrico es el relacionado a uromodulina, sin embargo su acción no esta bien establecida, ya que los pacientes que presentan mutaciones de uromodulina cursan con hiperuricemia, probablemente debido a un incremento en las pérdidas de sodio y agua incrementando la reabsorción de sodio (10).

Figura1



Inicialmente se había definido de manera arbitraria la hiperuricemia cuando se encontraban niveles séricos de ácido úrico mayores a 7 mg/dl en hombres y 6.5 mg/dl en mujeres, los niveles en Estados Unidos se encuentran entre 6.0 y 6.5 mg/dl. Los niveles de ácido úrico pueden variar según la raza, presentando niveles más elevados en pacientes de raza negra, estos niveles también se alteran según los fenotipos de las personas, teniendo niveles mayores los pacientes obesos. Los niveles de ácido úrico pueden variar según la hora del día, presentando un ciclo circadiano, con niveles mayores por la mañana y niveles menores por la tarde, inclusive con variaciones de hasta 1 a 2 mg/dl en una misma persona durante el mismo día.

## **HIPERURICEMIA**

La hiperuricemia se documento desde 1800 y fue descrita por primera vez por Sir Alfred Garrod (11), relacionándola con la presencia de cuadros de gota y posteriormente se fue documentando un incremento en la prevalencia de hipertensión en las familias que presentaban hiperuricemia (12), posteriormente se ha relacionado con obesidad (13), debido a esto el estudio de los pacientes con hiperuricemia se ha incrementado desde la década de los 70's para tratar de establecer el papel que juega el ácido úrico en diversas patologías (14).

La hiperuricemia se presenta por un desequilibrio entre la producción la cual puede estar aumentada o por una disminución en la excreción o en otras ocasiones se presentan las dos alteraciones en un mismo individuo. La hiperuricemia puede presentarse por un incremento en la ingesta de alimentos ricos en purinas como son anchoas, espárragos, vísceras, carnes rojas, hongos y alcohol. Este último produce hiperuricemia de dos formas, una es por el metabolismo del alcohol el cual produce un incremento de la síntesis de ácido úrico en la conversión de acetato a acetil-CoA, por otra parte el consumo de alcohol produce un incremento en la síntesis de lactato el cual tiene un efecto antiuricosúrico.

El ejercicio también puede alterar los niveles de ácido úrico, cuando se realiza ejercicio de bajo grado disminuye los niveles de ácido úrico debido a un incremento del flujo a nivel renal y por el contrario cuando se realiza ejercicio intenso pueden incrementar los niveles de ácido úrico ya que este tipo de ejercicio produce un incremento en el consumo de adenosin trifosfato (ATP) produciendo disminución de adenosina, teniendo como consecuencia la formación de xantina y su metabolismo posterior a ácido úrico.

Algunos medicamentos como la ciclosporina, pirazinamida, aspirina disminuyen la excreción de ácido úrico, esto se debe a que durante su metabolismo incrementan la formación de  $\beta$ -hidroxibutirato el cual disminuye la excreción de ácido úrico nivel de túbulo proximal. Las alteraciones genéticas que producen hiperuricemia por medio de una sobreproducción de dos enzimas una es la hipoxantina guaninfosforribosiltransferasa (HGPRT) la cual produce el síndrome de Lesch-Nyhan caracterizado por retraso mental, movimientos coreoatetosis, distonía, nefrolitiasis, falla renal y gota, la deficiencia parcial de esta enzima (síndrome de Kelley-Seegmiller) se presenta en pacientes adultos manifestada por gota recurrente y nefrolitiasis.

## **DAÑO RENAL POR ÁCIDO ÚRICO**

El ácido úrico puede provocar deterioro de la función renal por varios mecanismos, los cuales podemos dividirlos de manera simple en daño agudo y daño crónico.

### Nefropatía Aguda por Ácido Úrico.

Esta forma de daño renal se produce por un incremento súbito de los niveles séricos de ácido úrico, cuando se encuentran niveles mayores de 14 mg/dl se produce un aumento en la excreción del ácido úrico sobrepasando su capacidad para solubilizarlo produciendo una precipitación del mismo a nivel renal (15), produciendo formación de cristales los cuales se depositan en los túbulos en algunas ocasiones con ruptura de los túbulos teniendo como consecuencia depósito de los cristales a nivel intersticial. Este incremento súbito de los niveles de ácido úrico se presentan en pacientes portadores de neoplasias los cuales reciben tratamiento con quimioterapia provocando destrucción celular con liberación de ácidos nucleicos metabolizándose a ácido úrico en el hígado y otros tejidos. El tratamiento en estos casos consiste en alcalinizar la orina y forzar la uresis e iniciar manejo con alopurinol o rasburicasa (16).

## Nefropatía por Ácido Úrico o Gota

Cuando no existían los medicamentos hipouricemiantes los pacientes con gota un 25% presentaban proteinuria, 50% insuficiencia renal crónica y hasta un 10 a 15% desarrollaba IRC en estadio avanzado (17). En estudios realizados por Greenbaum en donde se estudiaron necropsias de pacientes con gota se encontró que el 75 a 99% de los pacientes presentaba alteraciones a nivel renal, los hallazgos histológicos más comunes eran arterioloesclerosis, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial hallazgos semejantes a los pacientes con enfermedad renal hipertensiva (18).

Anteriormente se determinó como nefropatía por ácido úrico a los pacientes que presentaban depósito de cristales a nivel renal, sin embargo en la década de los 70's y 80's se puso en duda este concepto ya que no todos los pacientes con nefropatía por ácido úrico se encontraban estos cristales (19), posteriormente Berger (20) argumentó que el deterioro renal de los pacientes con nefropatía por ácido úrico no estaba en relación a los niveles séricos, puntualizando que la mayoría de los pacientes con gota que desarrollaban falla renal eran portadores de hipertensión o eran pacientes ancianos y ambas condiciones se asocian a con el desarrollo de enfermedad microvascular, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. Esto ha dado pie a diversas líneas de investigación en las que se trata de determinar la relación del ácido úrico con el desarrollo de síndrome metabólico e hipertensión arterial.

## **SÍNDROME METABÓLICO Y FALLA RENAL.**

El síndrome metabólico se caracteriza por obesidad central, resistencia a la insulina, presión arterial elevada, hipertrigliceridemia. Los criterios diagnósticos más utilizados en la actualidad son los propuestos por el programa educativo nacional de colesterol (NCEP) y el panel de tratamiento de los adultos (ATPIII). Los criterios para síndrome metabólico se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

<b>Obesidad abdominal</b>	<b>Circunferencia abdominal</b> <b>Hombres &gt; 102 cm Mujeres &gt; 88cm</b>
<b>Hipertrigliceridemia</b>	> 150 mg/dl
<b>Colesterol de Alta Densidad (HDL)</b>	Hombres < 40 mg/dL. Mujeres < 50 mg/dL.
<b>Presión Arterial Elevada</b>	≥ 130/85 mmHg
<b>Glicemia en Ayuno</b>	≥ 110 mg/dL.

La prevalencia en Estados Unidos según estadísticas del programa educativo nacional de colesterol y del panel de tratamiento de los adultos (NCEP/ATPIII) la prevalencia del síndrome metabólico es de 19.8% para pacientes que tiene un ácido úrico menor de 6 mg/dL, ésta incrementa a 36.0% cuando se tienen niveles

de ácido úrico entre 6 y 6.9 mg/dL, en pacientes con niveles de 7 a 7.9 mg/dL es de 40.8%, con niveles de 8 a 8.9 mg/dL es de 62%, con niveles entre 8 y 8.9 mg/dL es del 59.7%, con niveles de 9 a 9.9 mg/dL es de 62% y la prevalencia se incrementa hasta un 70.7% cuando los niveles están por arriba de 10 mg/dL (21).

A nivel mundial el síndrome metabólico ha incrementado de manera importante con una prevalencia estimada en un 27%, con una fuerte relación para desarrollar diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular con un incremento subsecuente en la mortalidad (22). En un estudio realizado por Chen (23) en donde valoró pacientes con criterios para síndrome metabólico encontró una fuerte relación entre síndrome metabólico e insuficiencia renal crónica y microalbuminuria, este riesgo incrementa conforme aumentan el número de criterios diagnósticos para síndrome metabólico. No está bien establecido el mecanismo por el cual el síndrome metabólico acelera el deterioro de la función renal, pero una posibilidad es que la misma obesidad por si sola cause este daño. Se ha encontrado la obesidad como un factor de riesgo independiente para insuficiencia renal crónica y también se documentado un tipo de glomeruloesclerosis focal y segmentaria llamada glomerulopatía relacionada a obesidad. Hall (24) ha propuesto que este tipo de glomerulopatía se produce por un depósito de lípidos a nivel de la medula interna, lo cual lleva a un incremento en la presión intrarrenal, teniendo como consecuencia una disminución del flujo renal que resulta en un incremento de la reabsorción de sodio a nivel del asa de Henle, produciendo expansión de volumen con desarrollo de hipertensión arterial.

En un estudio retrospectivo de pacientes con biopsia de riñones nativos que cumplían criterios para obesidad por medio de índice de masa corporal, se encontró una asociación entre obesidad y la presencia de alteraciones a nivel renal como glomerulomegalia y proteinuria subnefrótica.

Concluyendo que la glomerulopatía del obeso es una enfermedad emergente, debido a que a nivel mundial se presenta una alta incidencia de obesidad, encontrándose también de manera importante que esta patología no solo se presenta en pacientes con obesidad mórbida si no también en pacientes con obesidad grado I (25).

La obesidad también es un factor de riesgo para diabetes e hipertensión estas patologías han mostrado llevar a hiperfiltración e hipertensión glomerular. Esto se reportó por Wang y colaboradores en un estudio en el cual se analizaron 25 cohortes, en los cuales se determinó que los pacientes con sobrepeso tiene un riesgo relativo de 1.4 con un intervalo de confianza de 1.78 a 2.07, presentándose mayor riesgo en el sexo femenino, por lo que se considera a la obesidad por su prevalencia a nivel mundial una de las principales enfermedades prevenibles a nivel mundial (26).

El síndrome metabólico también se ha asociado con liberación de citoquinas inflamatorias y la presencia de disfunción endotelial, estrés oxidativo los cuales pudieran contribuir al desarrollo de nefrosclerosis. La resistencia a la insulina como parte del síndrome metabólico también pudiera tener un rol directo en el desarrollo de lesión renal, esto por estimulación del sistema simpático autónomo y del sistema renina angiotensina aldosterona.

La dislipidemia también pudiera tener un rol en el deterioro de la función renal ya que puede inducir una lesión tubulointersticial de manera toxica por deposito de lípidos o de manera inflamatoria (27).

La asociación de obesidad y síndrome metabólico con el deterioro de la función renal es muy importante, ya que como se ha mencionado previamente es un problema de salud pública a nivel mundial incrementado la morbilidad de estos pacientes que presentan disminución de la función renal de manera avanzada.

Un punto importante en esto es que los pacientes que tienen hiperfiltración asociada a obesidad mejoran con la disminución de peso, esto se ha demostrado en pacientes con obesidad a los cuales se determinó de manera basal el filtrado glomerular por medio de inulina, determinación de microalbuminuria, medición de flujo plasmático renal, posteriormente los pacientes se sometieron a gastroplastía para disminución de peso, presentando una disminución de peso de hasta 48 Kg en un periodo de 12 a 17 meses. Una vez que se alcanzó el menor peso, se volvió a determinar el filtrado glomerular por medio de inulina, la microalbuminuria y el flujo plasmático renal, encontrando una mejoría en la función renal, disminución de la microalbuminuria y del flujo plasmático renal, por lo cual es de suma importancia que estos pacientes tengan una pérdida de peso con lo cual disminuye el riesgo de progresión del deterioro de la función renal (28).

## **Fructosa como Causa de Hiperuricemia y Síndrome Metabólico.**

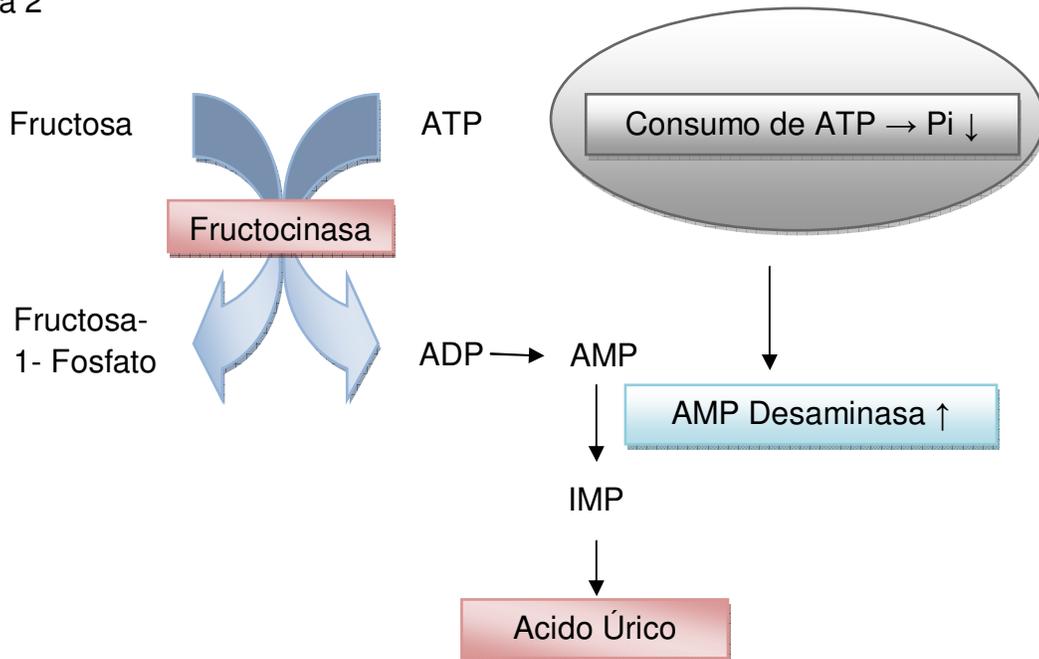
En la actualidad el síndrome metabólico es un problema de salud pública a nivel mundial debido, en gran parte es debido a los cambios en los hábitos alimenticios de la población la cual consume dietas hipercalóricas y con alto contenido de lípidos y si a esto le agregamos los cambios del estilo de vida, en los cuales cada día se realiza menos actividad física debido a los avances tecnológicos y a la mejoría de los medios de transporte.

La mayoría de la gente con obesidad en algún momento de su vida intenta bajar de peso y generalmente se hace por medio de medidas dietéticas y en algún momento de estas medidas dietéticas utilizan como endulzantes productos que tienen como base la fructosa y se ha propuesto que esta pudiera ser causa de hiperuricemia y síndrome metabólico. La fructosa es un carbohidrato simple que se encuentra principalmente en la miel y en las frutas, forma el 50% del azúcar de mesa, se utiliza desde la década de los 60's como endulzante de bebidas gaseosas, mermeladas, dulces, yogurt entre otros. El uso de la fructosa se correlaciona desde su aparición con el incremento progresivo de la obesidad a nivel de la población general, lo cual puede ser evidente en pacientes en edades pediátricas los consumen una gran cantidad de jugos embotellados lo cual puede ser reflejado en la obesidad infantil y lo mismo sucede con pacientes adolescentes los cuales consumen gran cantidad de bebidas gaseosas teniendo a la par un incremento en la obesidad.

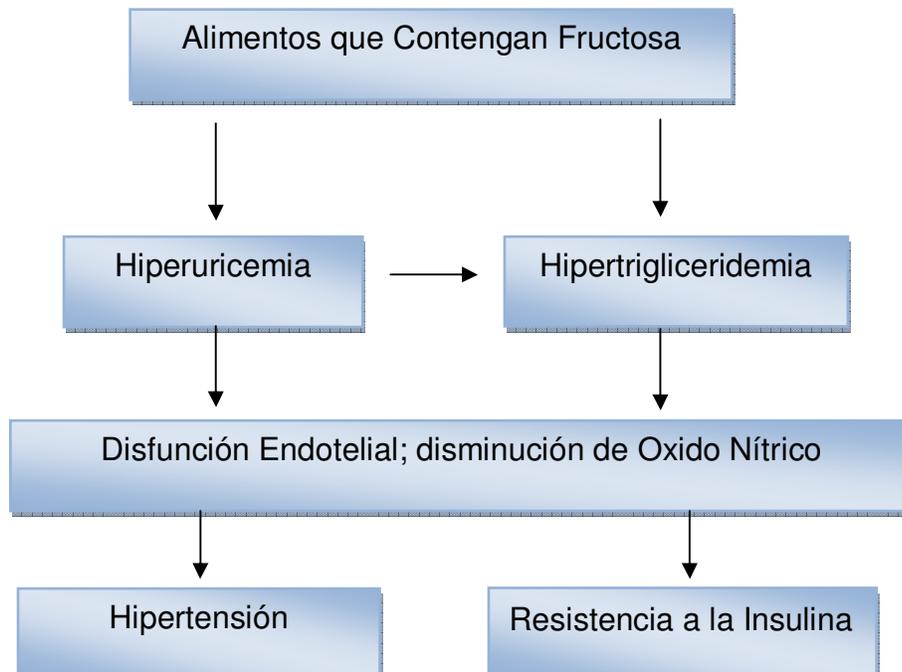
La fructosa puede producir obesidad por diversos mecanismos, uno es por medio de su metabolismo ya que se convierte en glicerol-3 fosfato el cual tiene un paso crucial en el metabolismo de los triglicéridos, los cuales se depositan a nivel de músculo esquelético produciendo resistencia a la insulina, la fructosa también suprime menos la sensación de apetito comparado con la glucosa, produciendo una liberación menor de insulina con lo cual incrementa el riesgo de obesidad. Un tercer mecanismo se relaciona con la leptina, ya que la fructosa estimula de manera más tardía su liberación y logra el efecto de disminuir la ingesta de alimentos. Al presentar niveles bajos tanto de insulina como de leptina produce que los individuos continúen con mayor apetito (29).

El mecanismo por medio del cual la fructosa produce síndrome metabólico está relacionado con la hiperuricemia, ya que se ha observado que una infusión rápida de fructosa en humanos incrementa de manera rápida los niveles de ácido úrico, lo cual no se ha observado con la administración de glucosa u otros azúcares. Durante el proceso de fosforilación de la fructosa por medio de la fructocinasa a nivel de los hepatocitos el adenosin trifosfato (ATP) actúa como donador de fosfatos lo cual genera una gran cantidad de adenosin difosfato (ADP) el cual es metabolizado a varios substratos de purinas estimulando la producción de adenosin monofosfato desaminasa (AMP), aumentando la producción de ácido úrico como resultado de un incremento del sustrato de purinas ADP y el incremento de AMP producen una desregulación en la producción de uratos (30).

Figura 2



El incremento en el ácido úrico puede producir disfunción endotelial teniendo como consecuencias una disminución de los niveles de oxido nítrico lo cual conduce a hipertensión arterial y resistencia a la insulina constituyentes esenciales del síndrome metabólico (31). Esta hipótesis se resume en el siguiente esquema.



## **ÁCIDO ÚRICO Y FALLA RENAL**

### Ácido úrico y Riesgo de Insuficiencia Renal.

El ácido úrico por medio de la nefropatía por ácido úrico se relaciona con insuficiencia renal crónica, pero también se ha encontrado una fuerte relación con la presencia de enfermedades cardiovasculares, así como su relación con la presencia de hipertensión arterial.

En un estudio realizado por Fang (32) encontró que la hiperuricemia puede ser un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia renal crónica y un factor independiente para enfermedad cardiovascular.

En estudio previo realizado por Obermayr (33) en población europea se encontró al ácido úrico como predictor importante para insuficiencia renal crónica. En otro estudio realizado por Obermayr se estudiaron 21475 voluntarios sanos, lográndose establecer la presencia de hiperuricemia de reciente diagnóstico como factor de riesgo para desarrollar insuficiencia renal crónica, encontrándose una relación entre insuficiencia renal crónica e Hiperuricemia (34).

La presencia de hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal crónica esta en relación a la disminución en la excreción del ácido úrico y constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta patología. Sin embargo, también se ha encontrado que la hiperuricemia representa un factor de suma importancia en la progresión del daño renal.

Esto se ha ejemplificado en el estudio de Johnson y colaboradores (35), quienes desarrollaron un modelo de ratas a las cuales se les provocó hiperuricemia por medio de la administración de ácido oxónico, sin llegar a producir nefropatía por cristales, posteriormente se les practicó nefrectomía 5/6 encontrándose un incremento en la presión arterial, proteinuria, cambios histológicos a nivel de arteriola aferente con incremento en su espesor, incremento en el número de células de músculo liso, en algunos casos con arteriopatía obliterativa, también se encontró mayor expresión de ciclooxigenasa tipo 2 y renina a nivel vascular. Un grupo de ratas que recibió alopurinol presentó menos cambios arteriolares, disminución de la proteinuria y mejor control de la presión además de mejores niveles de ácido úrico, esta mejoría pueden estar en relación no solo al hecho de que el alopurinol disminuye los niveles de ácido úrico si no a que pudiera tener cierta actividad antioxidante (36).

## **HIPERURICEMIA E HIPERTENSIÓN**

Como se ha comentado en líneas previas el ácido úrico está relacionado con muchas vías metabólicas y se puede relacionar con insuficiencia renal crónica de manera directa por medio de la nefropatía por uratos. Sin embargo, otra de las vías con la cual se relaciona es la hipertensión arterial, ya que se ha logrado establecer una relación entre estas dos patologías y se ha tratado de establecer un nexo entre ellas; esto es importante ya que por la hipertensión es una patología que con el tiempo ha incrementado su prevalencia, esto puede ser por

su asociación con obesidad, hiperuricemia, insuficiencia renal crónica o por el propio envejecimiento de la población (37), siendo esto muy importante ya que en la actualidad en Estados Unidos la hipertensión es la segunda causa de insuficiencia renal crónica (38) sin embargo el mecanismo preciso por el cual se lleva a cabo esta asociación no está bien establecido, se han propuesto diversas causas para esta asociación, una de ellas es la presencia de vasoconstricción de arterias preglomerulares, disfunción endotelial y disminución del número de nefronas, estas teorías se mencionaran a continuación.

#### Ácido Úrico e Hipertensión Arterial.

La hipertensión arterial en la actualidad es un problema de salud pública a nivel mundial y más en países en vías de desarrollo como el nuestro, se tienen bien establecidas las causas secundarias de hipertensión arterial como son feocromocitomas, hiperaldosteronismo, etc. sin embargo, sigue siendo motivo de estudios para determinar una causa de fondo en los pacientes que tienen hipertensión arterial esencial, como ya había mencionado previamente la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En diversos pacientes se ha encontrado que los niveles de ácido úrico se relacionan con la presencia de hipertensión arterial incidental o con incremento en las cifras de presión arterial sin llegar a ser diagnosticadas de hipertensión, sin embargo estos estudios presentan varios confusores como son la presencia de obesidad, deterioro de la función renal,

dislipidemia, resistencia a la insulina, por lo anterior se realizó un estudio en pacientes sanos a los cuales se tomó una muestra de suero basal y se les dio seguimiento, ingresando al estudio pacientes con índice de masa corporal menor a 30 Kg/m<sup>2</sup> se llevo a cabo un estudio multivariado con regresión logística en el cual se encontró que los pacientes mayores de 60 años no había relación entre el desarrollo de hipertensión e hiperuricemia, sin embargo en un subgrupo de pacientes menores de 60 años si se encontró relación entre hiperuricemia e hipertensión lo cual coincide con estudios previos (39).

Además del riesgo de hipertensión, la hiperuricemia se asocia diversas alteraciones cardiovasculares, presentando un mayor número de estas complicaciones lo cual se demostró en el estudio de reducción de puntos finales de hipertensión con uso de losartan (LIFE). Los puntos finales de este estudio fueron muerte de origen cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, enfermedad vascular cerebral, encontrándose una asociación entre los niveles de ácido úrico y la presencia de complicaciones cardiovasculares, pero al contrario de lo reportado en estudios previos, esta asociación fue más fuerte en pacientes del sexo femenino; también se reportaron menos eventos cardiovasculares en el grupo de losartan comparados con el grupo de atenolol, lo cual pudiera estar en relación a menores niveles de ácido úrico, esto en relación al efecto uricosúrico del losartan (40).

Por otra parte se ha encontrado que los pacientes hipertensos con incremento de los niveles de ácido úrico, comprometen su función renal, sin embargo la manera de cómo se produce este daño no está bien establecida.

En estudios clínicos se ha encontrado que los pacientes con hiperuricemia pudieran presentar vasoconstricción a nivel renal, condicionando una disminución del flujo a nivel renal con aumento de las resistencias vasculares, lo cual pudiera conducirnos a una nefroesclerosis temprana. Estas alteraciones hemodinámicas contribuyen al inicio de la progresión del deterioro de la función renal, estudios realizados en ratas con hiperuricemia y dieta baja en sal se encontró un incremento de la hipertrofia de la arteriola aferente asociada a hipertensión glomerular, encontrándose una relación positiva entre los niveles de ácido úrico y la presión glomerular.

Estos hallazgos sugieren que las lesiones vasculares a este nivel producen una incapacidad de autorregulación de los vasos preglomerulares permitiendo el paso de hipertensión sistémica al ovillo glomerular (41). Continuando con estos estudios en donde se trata de establecer una relación entre hiperuricemia e hipertensión se desarrolló un modelo de rata con hiperuricemia moderada con la administración de ácido oxónico, para evitar la producción de cristales y su depósito a nivel intersticial. Se encontró que las ratas con hiperuricemia presentan incremento en las cifras de presión arterial, para descartar la posibilidad de que el ácido oxónico pudiera causar hipertensión se hizo un modelo de ratas en las cuales se administro acido oxónico y recibieron tratamiento con alopurinol y benozodiarona disminuyendo los niveles de acido úrico así como los niveles de hipertensión arterial, en este estudio se encontró que las ratas que presentaban hiperuricemia y

elevación de las cifras de presión arterial a nivel histológico por medio de microscopia de luz no mostraron depósitos de cristales, pero por medio de tinciones de inmunohistoquímica se encontraron un patrón lineal de fibrosis intersticial, lo que es un patrón relacionado con una vasoconstricción crónica e isquemia, también se encontró incremento en los depósitos de colágena, infiltrado de macrófagos. Igualmente se estudiaron marcadores para dos mediadores de la hemodinámica glomerular como la renina y la sintetasa de óxido nítrico, encontrando una relación entre las ratas con hiperuricemia e hipertensión con un incremento en los receptores de renina a nivel glomerular e inversamente con los niveles de sintetasa de oxido nítrico, los cuales estaban disminuidos a nivel de la mácula densa en las ratas que desarrollaron hiperuricemia.

En base a estas alteraciones se puede inferir que la presencia de hipertensión puede estar en relación a cambios hemodinámicos, para corroborar estos hallazgos se administró enalapril y L-arginina como sustrato para la producción de oxido nítrico, encontrando una mejoría en la presión arterial y menos alteraciones a nivel histológico (42).

Se ha postulado como una posible vía de producción de hipertensión asociada a hiperuricemia es la presencia de disfunción endotelial por lo que se han realizado varios estudios para tratar de establecer una posible vía patogénica, esto en base a estudios previos en los cuales se ha observado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales presentan disfunción endotelial manifestada por una disminución de los niveles de oxido nítrico (43), el cual es mediado por radicales libres de oxígeno que pueden ser generados por

varios mecanismos como se ha descrito con anterioridad. Lo anterior se ha relacionado en diversos estudios de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva los cuales presentan disfunción endotelial y se revierte con la administración de alopurinol (44), así mismo se ha corroborado en un estudio realizado por Kanabrock (45) en donde se tomaron individuos sanos y se determinó la función endotelial con mediciones de óxido nítrico, encontrando fluctuaciones inversamente proporcionales entre los niveles de ácido úrico y los niveles de óxido nítrico. Por lo que, se han realizado estudios para tratar de establecer esta relación. En un estudio se realizaron cultivos de células endoteliales las cuales se exponen a ácido úrico y muestran disfunción endotelial; en estudios de ratas a las cuales se produce hiperuricemia con ácido oxónico, se presenta un incremento en las cifras tensionales con disminución de los niveles de óxido nítrico, esto debido a que el ácido úrico disminuye los niveles del factor de crecimiento vascular endotelial (46).

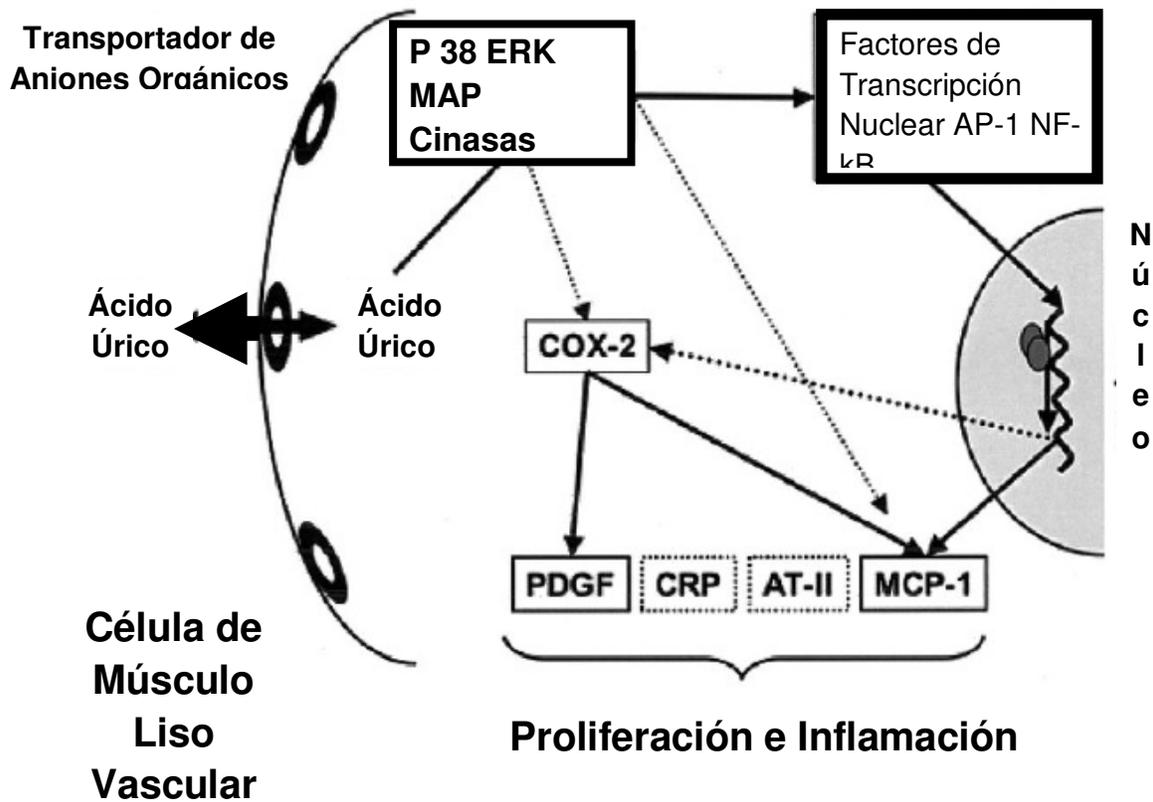
En base a los resultados anteriores se han realizado estudios en humanos para tratar de corroborar si también se presenta disfunción endotelial, se ha encontrado disfunción endotelial presente en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Se realizó un estudio en pacientes con hipertensión arterial esencial debido a que esta se asocia a disfunción endotelial, lo cual constituye una población interesante para establecer una relación entre hiperuricemia y disfunción endotelial, por lo que se estudiaron pacientes del departamento de medicina clínica y experimental de la universidad Magna en Grecia, los cuales tuvieran el diagnóstico de hipertensión arterial esencial no complicada, que fueran vírgenes a tratamiento antihipertensivo y sin deterioro de la función renal y que no

hallan recibido tratamiento con alopurinol; a los pacientes se les midió a nivel del antebrazo la respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio a acetilcolina, también se determinaron niveles de ácido úrico, proteína C reactiva y resistencia a la insulina, se definió como hiperuricemia un valor de ácido úrico mayor de 6.5 mg/dl en hombres y 6.0 mg/dl en mujeres. Se encontró que los pacientes con hiperuricemia presentaron asociación significativa con la respuesta endotelial a la acetilcolina así como con los niveles de proteína C reactiva; por medio de regresión logística se determinó que un incremento de 1 mg/dl en los niveles de ácido úrico incrementa un 41% el riesgo de producir disfunción endotelial (47).

Otro mecanismo que pudiera ser un factor patogénico en el desarrollo de hipertensión asociada a hiperuricemia es la presencia de una aterogénesis acelerada en estos pacientes lo que produce un incremento en su mortalidad. En estudios in vitro se ha encontrado que la presencia de hiperuricemia tiene un efecto proinflamatorio y proliferativo a nivel de células de músculo liso vascular, estos efectos son mediados por medio de la vía de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAPK) y por la ciclooxygenasa-2 (48).

Recientemente se ha encontrado in vitro que la presencia de ácido úrico incrementa la expresión de las células de músculo liso vascular para la proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) (49). En diversos estudios se ha encontrado que esta proteína (MCP-1) es un contribuyente mayor en el proceso de aterogénesis. Por otra parte el ácido úrico produce factores de transcripción activadores de la proteína MCP-1 y del factor nuclear kappa B (50). Esta vía se observa en la figura 3.

Figura 3



La presencia de aterosclerosis asociada a hiperuricemia se relaciona de manera directa con enfermedades cardiovasculares, como se ha mencionado previamente existe una relación directa con el proceso de aterosclerosis mediado por MCP-1 demostrado en estudios experimentales. Con base en lo anterior, se han realizado estudios clínicos para explorar la correlación de los niveles de ácido úrico y aterogénesis.

En un estudio realizado en Japón se estudiaron sujetos sanos para determinar la presencia de síndrome metabólico. Se les practicó un ultrasonido de cuello para determinar el grosor de las arterias carótidas. Se encontró una correlación proporcional entre los niveles séricos de ácido úrico y el grosor de la pared arterial.

Es de especial interés que esta relación se encontró en pacientes del sexo masculino sin la presencia de síndrome metabólico y los pacientes con síndrome metabólico no presentaron esta asociación, en cambio en la población femenina no se encontró relación entre los niveles de ácido úrico y el engrosamiento de las arterias carótidas; un punto relevante es que se asoció de manera significativa el nivel sérico de ácido úrico con la presencia de síndrome metabólico (51). Un punto importante en lo mencionado previamente es el hecho de que los pacientes sin síndrome metabólico presentan mayor aterosclerosis lo cual postula al ácido úrico como un factor independiente para el desarrollo de alteraciones metabólicas y de riesgo cardiovascular.

La asociación entre hipertensión e hiperuricemia se ha explorado en estudios de pacientes del género masculino sin antecedentes de hipertensión o prehipertensión, niveles normales de lípidos y glucosa, sin sobrepeso u obesidad encontrando que este grupo tiene un mayor riesgo de presentar hipertensión arterial con niveles mayores de ácido úrico comparado con los que tienen niveles normales. Los pacientes sin hiperuricemia desarrollaron hipertensión en un lapso de 8.6 años comparado con 4.9 años en los pacientes con elevación de ácido úrico, estos resultados coinciden con estudios previos en cuanto a la asociación de hipertensión e hiperuricemia (52).

Por otro lado, se ha publicado una hipótesis en la cual se asocia una disminución del número de nefronas con el desarrollo de hiperuricemia y su asociación con hipertensión arterial (53). En base a esto, se han estudiado pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial que tuvieron bajo peso al nacer y se encontró que estos pacientes presentan niveles de ácido úrico mayores comparados con los pacientes con peso normal al nacimiento, resultados que coinciden con lo propuesto por Brenner en relación a que los pacientes con menor número de nefronas tiene mayor asociación a hipertensión arterial primaria (54).

La disminución del número de nefronas puede deberse a varios factores. Por el lado materno, se ha propuesto que existe un factor que disminuye la proliferación celular y uno de principales mediadores de este factor es el ácido úrico. En estudios realizados en ratas recién nacidas se ha logrado disminuir el desarrollo glomerular administrando anticuerpo anti-factor de crecimiento endotelial vascular produciendo una disminución en la proliferación endotelial celular (55); en estudios in vitro utilizando cordones umbilicales de humanos, se ha encontrado que la administración de ácido úrico se asocia a una disminución de la proliferación endotelial celular lo cual pudiera apoyar que estos pacientes presenten una disminución en el desarrollo glomerular.

Para apoyar esta teoría se estudiaron pacientes con preeclampsia, las cuales es sabido cursan durante su embarazo con niveles de ácido úrico elevado y los productos de estas pacientes presentan bajo peso al nacer en ellos se ha encontrado mayor incidencia de hipertensión arterial (56).

Esto puede estar en relación a que la preeclampsia se presenta en el tercer trimestre del embarazo y es en este trimestre en donde se desarrollan las nefronas y al exponerse el producto a niveles mayores de ácido úrico pudieran disminuir el desarrollo de nefronas incrementando el riesgo de hipertensión arterial a futuro (57). La asociación entre hiperuricemia e hipertensión está bien establecida y los mecanismos de interacción son múltiples, en el contexto terapéutico, el tratamiento con alopurinol pareciera tener un efecto más preventivo ya que la lesión renal de mayor relevancia que genera la hiperuricemia es un engrosamiento de la arteriola aferente. Esta lesión se conceptualiza como irreversible y se presenta también en pacientes con hipertensión. Es posible sin embargo, inferir que en estadios iniciales pudiera ser potencialmente tratable antes de que sea irreversible y se asocie a hipertensión arterial (58).

En un estudio realizado en Hong Kong se estudiaron pacientes con antecedentes de hiperuricemia e hipertensión arterial a los cuales se les inició tratamiento con alopurinol y se compararon con un grupo control. Se encontró que los pacientes con alopurinol presentaron un control adecuado de la presión arterial al igual que el grupo control pero con niveles de presión arterial sistólicas mejores, también se encontró que los pacientes del grupo tratado presentaron menor progresión del deterioro de la función renal determinada por los niveles séricos de creatinina, estos resultados pudieran estar en relación a lo comentado en línea previa ya que al iniciar el tratamiento se puede detener el proceso de engrosamiento de la arteria aferente y con esto preservar el mecanismo de autorregulación, tener un mejor control de la presión arterial con lo cual se mejoraría las expectativas de mantener un funcionamiento renal adecuado (59).

### Cambios Histológicos a Nivel Renal por Hipertensión.

La presencia de alteraciones a nivel renal secundarias a hipertensión fueron sugeridas desde 1836 por Richard Bright observando la relación de insuficiencia renal en pacientes con hipertrofia cardíaca avanzada, esta relación tomo más fuerza posterior al descubrimiento de la renina en 1898, fue hasta 1934 cuando Goldblatt's encontró la presencia de vasoconstricción arteriolar a nivel renal, posteriormente las lesiones arteriolas renales se dividieron en dos tipos; la primera se llamó nefroangioesclerosis arteriolar maligna la cual se caracteriza por un proliferación de las células de músculo liso a nivel de la capa íntima de las arterias interlobares y arterias menores, necrosis fibrinoide a nivel de las células de músculo liso de de arterias y arteriolas.

Cuando se afectan las arteriolas aferentes se puede extender hasta el glomérulo produciendo una destrucción glomerular focal. La segunda se denominó nefroangioesclerosis arteriolar benigna la cual se caracteriza por hipocelularidad, esclerosis glomerular, atrofia tubular, proliferación de las células de músculo liso a nivel de arteriolas (60).

Estos cambios a nivel renal se han estudiado en pacientes con hipertensión y proteinuria sin la presencia de alguna patología renal de base y comparadas en pacientes sin hipertensión con riñones en proceso de envejecimiento, se determinó el espesor de de las arteriolas aferentes y las alteraciones a nivel glomerular como esclerosis, gloméruloesclerosis focal y segmentaria, hipertrofia glomerular, encontrando que los pacientes con hipertensión arterial tiene un espesor mayor de las arteriolas aferentes comparados con los no hipertensos,

también se presento hipertrofia glomerular en los pacientes hipertensos, presentando una relación entre el incremento del espesor de la arteriola aferente y el volumen glomerular lo cual puede estar en relación a la pérdida del mecanismo de autorregulación (61).

## **JUSTIFICACIÓN**

Es conocido que la donación renal es un procedimiento seguro con baja incidencia de complicaciones. Durante el seguimiento de los donadores renales se ha encontrado que hay mayor riesgo de desarrollar hipertensión, diabetes e hiperuricemia posterior a la donación, por esta razón, en este estudio se trata de encontrar la presencia de alteraciones histológicas en la biopsia cero para determinar si existen lesiones tempranas en relación a hiperuricemia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen alteraciones histológicas en biopsia cero de donadores renales que presentan hiperuricemia o que se pueda desarrollar durante su seguimiento.

## **HIPÓTESIS**

Existe una relación entre las alteraciones histológicas en la biopsia cero y la presencia de hiperuricemia al momento de la donación renal o se pueda desarrollar durante su seguimiento

## **OBJETIVO**

Determinar si existen alteraciones histológicas en la biopsia cero de donadores renales los cuales desarrollan hiperuricemia durante su seguimiento o tienen hiperuricemia al momento de la donación. Como objetivos secundarios del estudio es evaluar si existe relación entre los hallazgos histológicos y su relación con los componentes del síndrome metabólico.

## **MATERIAL Y METODOS**

El trasplante renal de donador vivo es un procedimiento que se lleva acabo de manera habitual en nuestro Instituto, los criterios para que ser donador renal son: que la donación sea altruista, ser normotensos (presión sistólica < 140 mmHg y diastólica menor de 90 mmHg) ser mayores de 18 años, no tener proteinuria mayor de 200 mg/24hrs, tener una depuración de creatinina mayor de 80 ml/min, así como depuraciones cortas y de tecnecio mayor a 80 ml/min ajustadas a superficie corporal, no ser portadores de padecimientos infecciosos o neoplásicos

### **TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio de cohorte longitudinal.

### **PACIENTES**

Se estudiaron pacientes que fueron donadores renales en del Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez de enero del 2000 a mayo del 2008 a los cuales se les tomo biopsia cero. Se dividieron en tres grupos, el grupo A pacientes que al momento de la donación en sus estudios basales no presentaban hiperuricemia y que no la desarrollaron en su seguimiento; el grupo B pacientes que desarrollaron hiperuricemia durante su seguimiento, el grupo C pacientes que al momento de la donación ya tenían el diagnóstico de hiperuricemia.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Donadores renales que tuvieran más de 18 años, con estudios basales que incluyeran determinación de ácido úrico, colesterol, triglicéridos, peso, talla, creatinina, determinación de peso, talla, presión arterial. Los pacientes deberían tener mínimo una consulta de seguimiento dentro de los tres primeros meses de la donación y mínimo una consulta después del año de la donación.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con biopsia que no tuviera material adecuado, muestras en las que no se observaran glomérulos y arteriolas aferentes. Se excluyeron pacientes que no tenían determinación de ácido úrico, colesterol, triglicéridos, presión arterial y peso en la consulta de seguimiento.

## **DEFINICIONES**

Se definió como hiperuricemia a un valor de ácido úrico en suero determinado por técnica de uricasa mayor de 6.5 expresado en mg/dl, determinación de peso por medio de báscula expresado en kilogramos, la talla se expresó en metros.

Se calculó el índice de masa corporal y se expreso en Kg/m<sup>2</sup>, la hipercolesterolemia se definió como un colesterol mayor de 200 mg/dl, la hipertrigliceridemia se definió con un valor mayor de 180 mg/dl.

La falla renal se definió como una depuración de creatinina estimada por método de Cockcroft (Depuración de creatinina=  $140 - \text{edad} \times \text{peso}$ ) / creatinina x 70, en mujeres multiplicado por 0.85) menor de 70 ml/min.

La presión arterial se midió por medio de un esfigmomanometro de mercurio, definiéndose como hipertensión dos tomas de presión arterial por arriba de 140/90 mmHg o una sola determinación por arriba de 140/90 mmHg e inicio de tratamiento antihipertensivo.

## **ESTUDIOS HISTOLÓGICOS**

Los tejidos fueron embebidos en parafina y se realizaron tinciones con hematoxilina y eosina, ácido periódico de Schiff, se realizaron cortes de 4 micrómetros, los tejidos fueron revisados de manera cegada por un nefropatólogo experto. Se evaluó por medio de microscopía de luz con microscopio modelo BX51 Olympus América, se determinó el número de glomérulos, la cantidad de glomérulos esclerosados, la presencia de expansión mesangial, infiltrado inflamatorio intersticial, atrofia tubular y glomerulomegalia. Se definió como glomeruloesclerosis la presencia de tejido teñido con ácido periódico de Schiff

dentro del ovillo glomerular, con pérdida de elementos celulares, colapso del lumen capilar y atrapamiento de material hialino.

La severidad de gloméruloesclerosis se clasificó en grado = 0 sin esclerosis, grado 1 = < del 25% de los glomérulos, grado 2 = 25 a 50 % de los glomérulos, grado 3 = 50 a 75 % de los glomérulos, grado 4 = 75 a 100% de los glomérulos.

La fibrosis intersticial se evaluó también de manera cegada por un nefropatólogo experto, los tejidos fueron teñidos con tricrómico de Masson o con tinción de Mallory, los tejidos se analizaron por microscopía de luz (modelo BX51; Olympus América) los tejidos fueron fotografiados con cámara digital (Cool Snap Pro Media Cybernetics, Silver Spring, MD). Las fotografías fueron procesadas en una computadora y analizadas con un programa Image-Pro 5.0 (Media Cybernetics) y Photoshop 7.0 (Adobe Systems). Por medio del programa de computo y de su capacidad de reconocer colores, las áreas positivas azules fueron cuantificadas por pixeles, previamente se excluyeron los glomérulos y vasos en el tejido a estudiar. Para cada biopsia el número de áreas azul positivas fueron obtenidas de un promedio de 10 campos examinados.

Las fibrosis intersticial se dividió en una escala de 0 a 5, grado 0 = Cambios en < del 10 %, grado 1 = hasta 20 % de la sección, grado 2 = cambios de 40 % de la sección, grado 3 = cambios de un 60 %, grado 4 = cambios en un 80 %, grado 5 = cambios hasta en el 100 % de la sección.

Se evaluaron las arteriolas aferentes, de manera cegada, los tejidos fueron teñidos con tricrómico de Masson o por tinción de Mallory, se analizaron por microscopía

de luz (modelo BX51; olympus america) los tejidos fueron fotografiados con cámara digital (Cool Snap Pro Media Cybernetics, <Silver Spring, MD).

Las fotografías fueron procesadas en una computadora y analizadas con los programas Image-Pro 5.0 (Media Cybernetics) y Photoshop 7.0 (Adobe Systems), por medio del equipo de computo se midió el diámetro externo expresado en micras y el diámetro interno expresado en micras, para obtener el espesor de la arteriola aferente se obtuvo la diferencia entre el diámetro externo e interno.

## **VARIABLES**

### Variables Cualitativas

- Sexo: Masculino y Femenino.

### Variables Cuantitativas

- Edad, presión arterial, niveles de colesterol, triglicéridos, glucosa, depuración de creatinina estimada por Cockcroft.
- Niveles de ácido úrico, creatinina sérica, nitrógeno de urea, peso, índice de masa corporal.

Variable Dependiente.

- Hallazgos histológicos en la biopsia cero.
- Numero de glomérulos, glomérulos esclerosados, grado de gloméruloesclerosis, expansión mesangial, infiltrado inflamatorio intersticial, atrofia tubular, grado de Fibrosis intersticial, espesor de la arteriola aferente.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Las variables se expresaron como media  $\pm$  DE, se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p$  menor de 0.05. La comparación de medias se efectuó por medio de ANOVA de 1 vía con pruebas post hoc de Bonferroni y Dunnette de acuerdo a la prueba de homogeneidad de las varianzas. Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariado del tipo de la regresión lineal múltiple. Para el análisis se utilizo el programa SPSS versión 15.0 para Windows.

## RESULTADOS

Se estudiaron 163 donadores renales con biopsia cero y se parearon por edad y género. Cumplieron criterios de inclusión un total de 57 pacientes, 45 hombres y 12 mujeres, edad media de  $31.96 \pm 7.5$  (rango 19 a 52) años, se distribuyeron de la siguiente manera: 19 pacientes que durante su seguimiento no desarrollaron hiperuricemia (grupo A), 19 pacientes que durante su seguimiento desarrollaron hiperuricemia (grupo B) y 19 pacientes que al momento de la donación tenían diagnóstico de hiperuricemia (grupo C). Las características basales de los tres grupos se muestran en la tabla 3. No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos, excepto en el valor de ácido úrico que era esperado, encontrado una diferencia significativa con una  $p .008$ . El peso fue otra variable que se tampoco fue significativa.

**Tabla 3. Características Basales**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor de P
Edad (años)	33.21±7.3	30.05±6.7	32.63±8.0	NS
Peso (Kg)	65.5±9.9	67.6±7.2	72.93±11.0	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.96±3.6	25.25±3.7	26.91±3.2	.NS
TAS (mmHg)	114.47±7.6	114.58±11.2	116.84±10.9	NS
TAD (mmHg)	73±7.0	71.79±7.7	74.05±7.2	NS
Ácido úrico (mg/dl)	4.81±1.0	5.67±0.57	7.51±0.77	.000*
Cr Sérica (mg/dl)	1.04±0.14	1.06±0.11	1.12±0.13	NS
Colesterol (mg/dl)	164.47±37.6	167.58±36.0	180.26±32.3	NS
Trigliceridos (mg/dl)	119±56.9	128.42±58.7	148.95±51.3	NS
Glucosa (mg/dl)	90.53±6.7	87.74±6.7	92.58±8.9	NS

Los resultados se expresan en media. IMC y desviación estándar. IMC: índice de masa corporal, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: presión arterial diastólica. \* significancia estadística

Analizando estas variables durante el seguimiento, al momento del diagnóstico de hiperuricemia no se encontró significancia estadística con el peso; pero si se observo una diferencia significativa entre los tres grupos en los niveles de ácido úrico, creatinina y glucosa. En el análisis de estas variables a 6 meses se encontró diferencia significativa en peso con una  $p$  0.047 al comparar el grupo A con el grupo C, y significancia estadística en los niveles de ácido úrico con una  $p$  0.002 al comparar al grupo A con el grupo B, al comparar el grupo A con el grupo C se obtuvo una  $p$  de 0.000, y una  $p$  de 0.000 cuando se comparó el grupo B con el grupo C.

En el seguimiento a un año se encontró significancia estadística en peso con una  $p$  0.014, niveles de ácido úrico con una  $p$  0.000 y triglicéridos con una  $p$  0.011 (Tabla 4); con la prueba post hoc de Bonferroni se encontró diferencia significativa en peso ( $p$  0.011), triglicéridos ( $p$  0.043) y ácido úrico ( $p$  0.000) al comparar al grupo A con el grupo C, así como diferencia significativa en presión sistólica ( $p$  0.029) y triglicéridos ( $p$  0.020) al comparar al grupo B con el grupo C (tabla 5). En el seguimiento a 2 años solo se observó significancia estadística en triglicéridos ( $p$  0.029) y ácido úrico ( $p$  0.000), no se encontró significancia estadística en triglicéridos ( $p$  0.050) al comparar el grupo A con el grupo C.

**Tabla 4. Seguimiento a un año**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor de P
Peso (Kg)	64.2±9.9	69.2±7.1	75.0±10.2	.014*
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.05±3.5	25.84±3.5	27.72±3.5	.029*
TAS (mmHg)	118.67±14.8	112.50±9.6	124.47±13.4	.033*
TAD (mmHg)	73.3±9.6	76.17±8.1	78.20±10.9	NS
Ácido úrico (mg/dl)	4.94±1.2	6.6±0.82	7.56±1.08	.000*
Cr Sérica (mg/dl)	1.33±0.16	1.32±0.14	1.37±0.19	NS
Colesterol (mg/dl)	159.45±37.6	169.6±32.84	184.27±37.2	NS
Trigliceridos (mg/dl)	125.1±69	118.36±52.9	196.38±71.4	.011*
Glucosa (mg/dl)	86.56±8.8	89±6.8	85.64±10.7	NS

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar. IMC: índice de masa corporal, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: presión arterial diastólica. \* significancia estadística.

**Tabla 5. Seguimiento a un año**

Prueba de Bonferroni			
	Gpo.A Vs GpoB Valor de $p$	Gpo.A Vs GpoC Valor de $p$	Gpo.B Vs Gpo.C Valor de $P$
<b>Peso</b>	NS	0.011*	NS
<b>IMC</b>	NS	0.024*	NS
<b>TAS</b>	NS	NS	0.029*
<b>TAD</b>	NS	NS	NS
<b>Ácido úrico</b>	0.000*	0.000*	0.049*
<b>Cr Sérica</b>	NS	NS	NS
<b>Colesterol</b>	NS	NS	NS
<b>Triglicéridos</b>	NS	0.043*	0.020*
<b>Glucosa</b>	NS	NS	NS

**IMC: índice de masa corporal, TAS: Presión arterial sistólica, TAD: presión arterial diastólica. \* significancia estadística**

En el análisis en el seguimiento a 3 años se encontró diferencia significativa intergrupos en peso con una  $p$  0.21, niveles de ácido úrico con una  $p$  0.020 y triglicéridos con una  $p$  de .007 (Tabla 6). Se encontró diferencia significativa por prueba de Bonferroni en la variable de peso ( $p$  0.024) al comparar al grupo A con el grupo C. En los niveles de ácido úrico no se encontró significancia estadística con una  $p$  0.059 al comparar el grupo A con el grupo B. Se encontró significancia estadística con prueba de dunnette en los triglicéridos ( $p$  0.018) al comparar al grupo A con el grupo C (Tabla 7)

**Tabla 6. Seguimiento a 3 años**

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor de P
Peso (Kg)	64.59±13.0	68.67±8.8	78.21±13.8	.021*
TAS (mmHg)	114.91±14.4	116.0±10.2	123.83±17.4	NS
TAD (mmHg)	73.7±7.6	74.31±8.4	78.17±10.4	NS
Ácido úrico (mg/dl)	5.67±0.78	6.78±1.11	6.96±1.19	.020*
Cr Sérica (mg/dl)	1.24±0.15	1.18±0.16	1.27±0.20	NS
Colesterol (mg/dl)	173.89±31.6	166.73±42.4	187.3±39.0	NS
Triglicéridos (mg/dl)	127.3±40.53	173.8±62.16	232.7±92.6	.007*
Glucosa (mg/dl)	89.11±7.4	90±4.9	98.42±9.4	NS

**TAS: Presión arterial sistólica, TAD: presión arterial diastólica. \* significancia estadística**

**Tabla 7. Seguimiento a 3 años**

	Prueba de Bonferroni		
	Gpo.A Vs GpoB Valor de <i>p</i>	Gpo.A Vs GpoC Valor de <i>p</i>	Gpo.B Vs Gpo.C Valor de <i>P</i>
<b>Peso</b>	NS	0.024*	NS
<b>TAS</b>	NS	NS	NS
<b>TAD</b>	NS	NS	NS
<b>Ácido úrico</b>	NS	0.028*	NS
<b>Cr Sérica</b>	NS	NS	NS
<b>Colesterol</b>	NS	NS	NS
<b>Triglicéridos</b>	NS	0.005*	NS
<b>Glucosa</b>	NS	NS	NS

**TAS: Presión arterial sistólica, TAD: presión arterial diastólica.  
\* significancia estadística**

## **Análisis de Variables Histológicas**

Al analizar la proporción de casos con la presencia de expansión mesangial, esclerosis glomerular, atrofia tubular, infiltrado inflamatorio intersticial y la fibrosis intersticial no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos. La presencia de glomerulomegalia no presentó significancia estadística, pero si hubo un mayor número de casos en el grupo C.

Se analizó el espesor de la arteriola aferente, por medio de ANOVA de una vía, encontrando diferencia estadística entre los tres grupos con un valor de  $p$  0.008.

La media para el espesor de la arteriola eferente en el grupo A fue de  $612.31\mu\text{m} \pm 236.61$ , para el grupo B  $540.08\mu\text{m} \pm 267.55$ , para el grupo C  $876.39\mu\text{m} \pm 455.15$  (tabla 8). Al aplicar la prueba de Bonferroni se encontró diferencia significativa con una  $p$  ( $p$  0.009) al comparar al grupo B con el grupo C, al comparar al grupo A con el grupo C no se observó significancia estadística con una  $p$  0.054 (tabla 9).

**Tabla 8. Espesor de la Arteriola Aferente**

		<b>Intervalo de confianza para la media al 95%</b>	
	<b>Espesor de Arteriola Aferente (<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite Superior</b>
<b>Grupo A</b>	$612.31 \pm 236.61$	498.27	726.36
<b>Grupo B</b>	$540.08 \pm 267.55$	411.13	669.04
<b>Grupo C</b>	$876.39 \pm 455.15$	657.01	1095.76

**Tabla 9. Espesor de Arteriola Aferente**

Prueba de Bonferroni		
Gpo. A Vs Gpo. B Valor de <i>p</i>	Gpo.A Vs Gpo. C Valor de <i>p</i>	Gpo.B Vs Gpo.C Valor de <i>P</i>
NS	0.054	0.009*

\* significancia estadística

**Correlaciones del Espesor de arteriola Aferente.**

Se realizaron correlaciones bivariadas encontrando a nivel de estudios basales asociación significativa positiva entre el espesor de la arteriola aferente con: presión arterial ( $r$  0.264), niveles de ácido úrico ( $r$  0.337), triglicéridos ( $r$  0.290). (Tabla 10). No se encontró significancia con los niveles de séricos de colesterol, pero se observó una correlación significativa negativa con la edad basal.

**Tabla 10. Correlaciones de la arteriola aferente a nivel basal**

	Peso		TAS		A. Úrico		CLT		TG	
	<i>p</i>	<i>r</i>								
<b>EAA</b>	.168	.160	.047	.264*	0.011	.337*	.065	.246	.029	.290*

EAA: espesor de arteriola aferente. TAS: Presión arterial sistólica, CLT: colesterol, TG: Triglicéridos, . \* Correlación significativa al nivel de 0.05 (bilateral)

En las correlaciones bivariadas del espesor de la arteriola aferente al momento del diagnóstico de hiperuricemia no se encontraron correlaciones significativas positivas. En las correlaciones a un año solo se encontró correlación significativa positiva entre el espesor de la arteria aferente con los niveles de ácido úrico y triglicéridos, a los dos años la única correlación significativa fue con los niveles de colesterol. Las correlaciones bivariadas del espesor de la arteriola aferente a tres años fueron significativas positivas para: niveles de ácido úrico ( $r$  0.339), colesterol ( $r$  0.390) y triglicéridos ( $r$  0.497) (Tabla 11).

**Tabla 11. Correlación del espesor de la arteriola aferente a los 3 años de seguimiento**

	Peso		TAS		A. Úrico		CLT		TG	
	<i>p</i>	<i>r</i>								
<b>EAA</b>	.260	.160	.127	.249	0.043	.339*	.033	.390*	.004	.497*

EAA: Espesor de arteriola aferente. TAS: Presión arterial sistólica, CLT: colesterol, TG: Triglicéridos\* Correlación significativa al nivel de 0.005 (bilateral).

En las correlaciones bivariadas teniendo como variable la depuración de creatinina estimada por Cockcroft se encontró a nivel de estudios basales una correlación significativa negativa con: peso con una  $r$  de -0.423, colesterol con una  $r$  de -0.456. En el análisis de esta variable a 3 años se obtuvo una correlación significativa negativa con presión arterial ( $r$  -0.520) y colesterol ( $r$  -0.390).

Al efectuarse un análisis multivariado (Tabla 12) de regresión lineal múltiple, tomando como variable blanco el espesor de la pared de arteriola aferente e incluyendo como variables independientes aquellas que mostraron significancia estadística o tendencia a la misma en el análisis bivariado y siguiendo el método de selección de variables en pasos sucesivos se obtuvo un modelo con un  $r^2$  corregida de 1 el cual incluyó únicamente los niveles de ácido úrico a 3 años y los niveles de colesterol a 2 años con un coeficiente estandarizado de 0.93 y 0.24 respectivamente, siendo ambos significativos.

**Análisis multivariado de regresión lineal múltiple**

	<b>Coeficiente estandarizado</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Ácido Úrico a 3 años</b>	0.93	.000
<b>Colesterol a 2 años</b>	0.24	.000

En la regresión lineal tomando como blanco la función renal calculada por Cockcroft únicamente se conservó en el modelo el colesterol a 3 años, con un coeficiente de -0.71 significativo. Al intentar un análisis de regresión logística binaria con variable blanco falla renal, no se encontró ninguna variable predictora de dicho evento, lo anterior debido a una baja relación evento parámetro. Asimismo, empleando el mismo método, no se identificaron variables predictoras para el desarrollo de hipertensión arterial.

## DISCUSIÓN

Uno de los propósitos de la evaluación de los donadores renales es descartar la existencia de padecimientos renales, para lo cual durante su protocolo de estudios se realizan múltiples pruebas de laboratorio y estudios de gabinete. Sólo en muy pocas ocasiones y en casos especiales se realiza una biopsia previa a la donación; la importancia de la biopsia radica en que se tiene un estudio histopatológico que es de suma importancia tanto para el receptor del trasplante como para el donador, ya que además de conocer las condiciones del riñón se puede determinar la presencia de patologías no manifiestas al momento del protocolo de estudio.

Esto nos aporta una población a estudiar en la que se tienen estudios de laboratorio basales y un seguimiento a largo plazo y nos brinda la posibilidad de relacionar sus condiciones clínicas y de laboratorio con un estudio histopatológico.

El presente estudio se realizó para conocer las alteraciones a nivel de la arteriola aferente y su relación con hiperuricemia, encontrándose un incremento en el espesor de la arteriola aferente en los pacientes que tenían hiperuricemia al momento de la donación. También se estableció por medio de correlaciones una asociación entre el espesor de la arteriola aferente y los niveles de ácido úrico en estudios basales y en el seguimiento hasta tres años.

Este incremento en el espesor de la arteriola aferente coincide con los hallazgos encontrados por Herrera y colaboradores (41) en donde se estudiaron ratas con hiperuricemia e hipertensión, este hallazgo también había sido reportado por Hill y colaboradores (61) encontrando incremento en el espesor de la arteriola aferente en pacientes con hipertensión arterial esencial, la importancia del hallazgo en nuestro estudio radica en que estos hallazgos son en pacientes sin hipertensión, lo cual constituye algo de suma importancia para su seguimiento, el cual debería de ser más estrecho y comparado con los donadores que no tienen estas alteraciones, ya que al presentar el incremento en el espesor de la arteriola aferente probablemente tengan mayor riesgo de presentar alteraciones en el mecanismo de autoregulación glomerular lo cual puede conducir a daño renal crónico.

La presencia de un espesor aumentado en la arteriola aferente en los donadores renales pudiera ser un punto importante para recibir de manera temprana tratamiento con alopurinol ya que por el antecedente de hiperuricemia, tienen un mayor riesgo para desarrollar hipertensión así como padecimiento cardiovasculares (31) y como se reporto por Viazzi y colaboradores (62) un tratamiento oportuno con alopurinol pudiera disminuir el daño a órgano blanco en estos pacientes, sobre todo el riñón que al recibir tratamiento pudiera ser preventivo para disminuir el engrosamiento de la arteriola aferente como fue propuesto por Yui-Pong Siu y colaboradores (59).

En nuestro estudio por medio de un análisis multivariado de regresión lineal múltiple se encontró como predictor para incremento en el espesor de la arteriola aferente los niveles de ácido úrico a 3 años de seguimiento, hallazgo de suma importancia para el seguimiento de estos pacientes ya que a este tiempo pudiera aumentar el riesgo de hipertensión arterial. Krishnan y colaboradores (52) han publicado que los pacientes con hiperuricemia desarrollan de manera más temprana hipertensión en un periodo de 4.9 años y si a esto se agrega una lesión histológica nos obligaría a dar un seguimiento más estrecho a este grupo de pacientes.

En este análisis de regresión línea múltiple también se encontró como predictor del incremento en el espesor de la arteriola aferente los niveles de colesterol a 2 años, no se han reportado antecedentes de asociación de los niveles de colesterol con daño a la arteriola aferente. En este sentido, únicamente se tiene el antecedente de lipotoxicidad (64), en donde el depósito de lípidos, principalmente triglicéridos, es en el tubulointersticio. En nuestro estudio, la relación de hipercolesterolemia y el espesor de la arteriola aferente se pudiera explicar asociando la presencia hipercolesterolemia como componente de síndrome metabólico, asociación previamente reportada (65), aunado a la asociación significativa con el peso.

En los hallazgos de nuestro estudio no se encontraron alteraciones histológicas en cuanto a glomerulosclerosis, infiltrado inflamatorio intersticial y fibrosis intersticial. Los pacientes del grupo C presentaron mayor espesor de la arteriola eferente, esto es importante ya que estos pacientes son sanos y no tienen factores asociados

que pudieran ser la causa de esta alteración, teniendo como factor más importante la hiperuricemia, lo que sugiere probablemente una mayor exposición a niveles de ácido úrico, aunque sin presentar daños mayores a nivel renal, como se ha reportado en estudios realizados en ratas por Herrera y colaboradores (41), se pueden presentar alteraciones como fibrosis intersticial, gloméruloesclerosis y el mismo engrosamiento de la arteriola aferente con niveles de hiperuricemia moderada.

Probablemente no se encontró significancia estadística en la fibrosis intersticial ya sea por el tiempo de evolución de la hiperuricemia, el cual desconocemos, ya que solo contamos con los estudios basales previos a la donación y se desconoce desde cuando se presentaba la hiperuricemia; otra posible causa por la cual no se encontraron diferencias significativas en la fibrosis intersticial pudiera ser porque algunas biopsias fueron teñidas con tricrómico de Masson y otras con tinción de Mallory pudiendo ocasionar variación en la captación de pixeles por el sistema de computo con el cual se determino el espesor de la arteriola aferente.

En nuestro estudio también se encontró una diferencia significativa durante todo el seguimiento en cuanto a los valores de peso a los 6 meses, al año, a los 2 años y a los 3 años de seguimiento, al comparar a los pacientes que nunca desarrollaron hiperuricemia (grupo A) con los pacientes que tenían el diagnóstico de hiperuricemia al momento de la donación (grupo C).

Lo anterior cobra relevancia puesto que estos pacientes pudieran tener mayor riesgo de sobrepeso y obesidad componentes del síndrome metabólico, que en el contexto de un factor adicional como la presencia de hiperuricemia, su riesgo de enfermedades crónicas degenerativas como hipertensión arterial y diabetes probablemente aumenten como ya se ha reportado previamente por Dehghan y colaboradores (66). En nuestro estudio, ninguno de nuestros pacientes desarrolló diabetes mellitus; aunque sin significancia estadística, los pacientes en el grupo C presentaron niveles mayores de glucosa comparados con el grupo A y el grupo B en su seguimiento a tres años.

## CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en el presente estudio podemos concluir que el nivel de ácido úrico es un predictor importante en el desarrollo de alteraciones histológicas a nivel renal documentadas por un incremento en el espesor de la arteriola aferente. Esta situación puede representar un mayor riesgo para el desarrollo de patologías como hipertensión arterial y deterioro de la función renal a largo plazo. Igualmente, su presencia puede impactar en el seguimiento y cuidados de un donador renal o de pacientes nefrectomizados por otras causas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Living donor renal transplantation: recent developments and perspectives. Seema Baid-Agrawal and Ulrich A Frei Nature Clinical Practice Nephrology, January 2007; Vol. 3 No. 1.
2. Living Kidney Donation: Evolution and Technical Aspects of Donor Nephrectomy. Paul E. Morrissey, Anthony P. Monaco, Surgical Clinics Of North America 2006. Vol 86: pp 1219-1235.
3. Risks and Complications in 160 Living Kidney Donors Who Underwent Nephroureterectomy. Michael Siebels, Jannis Theodorakis, Nikolaus Schmeller. Nephrology Dialysis Trasplantation 2003; Vol. 18: pp 2648–2654.
4. Kidney Donors Live Longer. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M. Transplantation 1997; Vol. 64, No. 7: pp 976-978.
5. Consequences of Renal Donation in Man. Ogden DA, American Journal of Kidney Diseases 1983; Vol. 2, No. 5: pp 501-511.
6. Long-term Renal Responses to High Dietary Protein in Dogs With 75% Nephrectomy. Robertson JL, Goldschmidt M, Kronfeld DS. Kidney International 1986; Vol. 29, No. 2: pp 511-519.
7. Survival after Nephrectomy. Andersen B, Hansen JB, Jorgensen SJ. Scandinavian Journal of Urology an Nephrology 1968; Vol. 2, No. 2: pp 91-94.

8. Long Term (20-37 years) Follow-up of Living Kidney Donors. Ramcharan T, Matas A. American Journal of Transplant 2002; Vol. 2, No. 10: pp 952-964.
9. Single Kidney Function: Early and Late Changes in Urate transport after Nephrectomy. Ifigenia Magoula, Georges Tsapas, Konstantinos Mavromatidis. Kidney International, 1992, Vol. 41 pp. 1349—1355.
10. Management of Hyperuricemia and Gout in Chronic Kidney Disease. American Journal of Kidney Diseases. November 2008. Vol. 52. No. 5: pp 1231-1236
11. On chronic Bright's Disease, and its Essential Symptoms. Mohamed F. Lancet 1879; Vol. 1: pp 399—401
12. Hypertension and Hyperuricaemia. Breckenridge A. Lancet 1966; Vol.1: pp 15—18.
13. Observations on The Blood and Urine of Gout. Rheumatism and Bright's Disease. Garrod A. Medical Chirurgical Transactions 1848; Vol.31: pp 83.
14. Role of Uric Acid in Hypertension, Renal Disease, and Metabolic Syndrome. Marcelo Heinig, Richard J. Johnson. Cleveland Clinic Journal of Medicine. December 2006, Vol. 73; No 12.
15. Hyperuricemic Syndromes in Cancer Patients. Tsimberidou AM, Keating MJ. Contrib Nephrol 2005; pp 147:47.
16. Rasburicase Therapy in Acute Hyperuricemia and Renal Dysfunction. Ronco C, Inguaggiato P, Bordoni V. Contrib Nephrol 2005; Vol. 147: pp 115.
17. The Kidney in Gout. Talbott JH, Terplan KL. Medicine 1960; Vol. 39: pp 405.

18. Renal Biopsy in Gout. Greenbaum D, Ross JH, Steinberg VL. Lancet 1961. Vol. 1: pp 1502.
19. Urate Deposits in the Renal Medulla. Prevalence and Association. Linnane JW, Burry AF, Emmerson BT. Nephron 1981; Vol. 29: pp 216.
20. Impaired Renal Function in Gout: its Association With Hypertensive Vascular Disease and Intrinsic Renal Disease. Berger L. Am Journal of Medicine 1982; Vol. 72: pp 95.
21. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. Hyon K. Choi, Earl S. Ford. The American Journal of Medicine (2007) Vol. 120, 442-447.
22. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH: Diabetes Care 2004. Vol. 27: pp 2444–2449
23. The Metabolic Syndrome And Chronic Kidney Disease in US Adults. Chen J, Muntner P, Hamm LL. Annals of Internal Medicine 2004 Vol. 140: pp 167–174.
24. Mechanisms of Obesity-Associated Cardiovascular and Renal Disease. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR. Am J Med Sci 2002. Vol. 324: pp 127–137.
25. Obesity-Related Glomerulopathy: An Emerging Epidemic. Neeraja Kambham, Glen S. Markowitz, Anthony, Vivette D. D’Aagati Kidney International, 2001; Vol. 59, pp. 1498–1509.

26. Association Between Obesity and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Y Wang, X Chen, LJ Cheskin. *Kidney International*, 2008; Vol. 73, 19–33.
27. The Inflammatory Syndrome: The Role of Adipose Tissue Cytokines in Metabolic Disorders Linked to Obesity. Brent E. Wisse. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; Vol. 15: 2792–2800.
28. The Effects of Weight Loss on Renal Function in Patients with Severe Obesity. Avry Chagnac, Tali Weinstein, Yaacov Ori. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003; Vol. 14: pp 1480–1486.
29. Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women. Teff KL. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 89: pp 2963–2972
30. Fructose-Induced Adenine Nucleotide Catabolism in Isolated Rat Hepatocyte. Smith CM. *Can J Biochem* 1977. Vol. 55: pp 1237–1240
31. Hypothesis: Fructose-induced Hyperuricemia as a Causal Mechanism for the Epidemic of the Metabolic Syndrome. Takahiko Nakagawa, Katherine R Tuttle, Richard J Johnson. *Nature Clinical Practice Nephrology*. December 2005; VOL 1 No. 2, pp 80-87.
32. Predictors of New-Onset Decline in Kidney Function in a General Middle-European Population. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, Gutjahr G 2008. *Nephrol Dial Transplant* 2008. Vol. 23: pp1265–1273,

33. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. Fang J, Alderman MH: JAMA 2000. Vol. 283: pp 2404–2410,
34. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease Rudolf P. Obermayr, Christian Temml, Maarten Knechtelsdorfer. Journal of the American Society of Nephrology 2008; Vol. 19: pp 2407–2413.
35. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. Mazzali M, Hughes J, Johnson RJ. Hypertension 2001. Vol. 38: pp 1101–1106,
36. A Role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. Duk-Hee Kang, Takahiko Nakagawa, Lili Feng, Richard J Johnson. Journal of the American Society of Nephrology 2002; Vol. 13: pp 2888–2897.
37. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000. A Rising Tide. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J. Hypertension 2004. Vol. 44: pp 398–404.
38. United States Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Annual Renal Data System. American Journal of Kidney Diseases 2003. 42[Suppl 5]: S1–S224.
39. Plasma Uric Acid Level and Risk for Incident Hypertension Among Men. John P. Forman, Hyon Choi, Gary C. Curhan. Journal of the American Society of Nephrology 2007; Vol. 18: pp 287–292.

40. The Impact of Serum Uric Acid on Cardiovascular Outcomes in the LIFE Study. AUD Hoiegggen, Michael H. Alderman, Sverre E. Kjeldsen. *Kidney International* 2004; Vol. 65: pp. 1041–1049.
41. Mild Hyperuricemia Induces Vasoconstriction and Maintains Glomerular Hypertension in Normal and Remnant Kidney Rats. Laura G. Sánchez-Lozada, Carmen Ávila –Casado, Virgilia Soto, Bernardo Rodríguez-Iturbe, Richard J. Johnson, Jaime Herrera-Acosta. *Kidney International* 2005; Vol. 67: pp. 237–247.
42. Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. Marilda Mazzali, Jeremy Hughes. *Hypertension*. 2001; Vol. 38: pp 1101-1106.
43. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition with Allopurinol on Endothelial Function and Peripheral Blood Flow in Hyperuricemic Patients with Chronic Heart Failure: Results From 2 Placebo-Controlled Studies. Doehner W, Schoene N *Circulation* 200. Vol. 105: pp 2619–2624.
44. Hyperuricemia Induces Endothelial Dysfunction. Uday M. Khosla, Sergey Zharikov, Richard J. Johnson. *Kidney International* 2004; Vol. 67: pp. 1739–1742
45. Circadian Relationship of Serum Uric Acid and Nitric Oxide. Kanabrock EL, Third JL. *JAMA* 2000. Vol. 283: pp 2240–2241
46. Allopurinol improves Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure. Farquharson CA, Butler R. *Circulation* 2002. Vol. 106: pp 221–226.

47. Uric Acid and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. Carmine Zoccali, Raffaele Maio, Francesca Mallamaci, Francesco Perticone. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; Vol. 17: pp 1466–1471.
48. A role for Uric Acid in the Progression of Renal Disease. Kang DH, Nakagawa T, Feng L.: *Journal of the American Society of Nephrology* 2002. Vol. 13: pp 2888-2897,
49. Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells Via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2. Kanellis J, Watanabe S, Li JH. *Hypertension* 2003. Vol. 41: pp 1287-1293,
50. Uric Acid as a Mediator of Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Vascular Disease. John Kanellis, Duk-Hee Kang. *Seminars in Nephrology* 2005; Vol. 25: pp 39-42.
51. Association Between Serum Uric Acid, Metabolic Syndrome, and Carotid Atherosclerosis in Japanese Individuals. Nobukazu Ishizaka, Yuko Ishizaka, Minoru Yamakado. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005; Vol. 25: pp 1038-1044.)
52. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome. Eswar Krishnan, C. Kent Kwoh, H. Ralph Schumacher, Lewis Kuller. *Hypertension*. 2007; Vol. 49: pp 298-303.
53. Glomeruli and Blood Pressure. Less of one, more the other? Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. *American Journal of Hypertension* 1988. Vol. 1:335–347.

54. Nephron Number in Patients with Primary Hypertension. Keller J, Zimmer G, Mall G. *New England Journal of Medicine* 2003. Vol. 348: pp 101–118.
55. Vascular Endothelial Growth Factor is an Essential Molecule for Mouse Kidney Development: Glomerulogenesis and Nephrogenesis. Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. *J Clin Invest* 1997. Vol. 99: pp 2351–2357.
56. Hypertension and its Relation to Renal Function 10 Years After Pregnancy Complicated by Pre-Eclampsia and Pregnancy Induced Hypertension. Shammass AG, Maayah JF. *Saudi Med J* 2000. Vol. 21: pp 190–192, 2000
57. Hypothesis: Uric acid, Nephron Number, and the Pathogenesis of Essential Hypertension. Daniel I. Feig, Takahiko Nakagawa, Duk-Hee Kang, Richard J. Johnson. *Kidney International* 2004; Vol. 66: pp. 281–287.
58. Serum Uric Acid: A Risk Factor and a Target for Treatment? Daniel I. Feig, Marilda Mazzali, Duk-Hee Kang, John Kannelis, Richard J. Johnson. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006; Vol. 17: S69–S73.
59. Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level. Yui-Pong Siu, Kay-Tai Leung, Matthew Ka-Hang Tong, Tze-Hoi Kwan, FRCP *American Journal of Kidney Diseases*, January 2005 ; Vol. 47, No. 1: pp 51-59.
60. The Renal Consequences of Arterial Hypertension. Theodore D. Mountokalakis. *Kidney International* 1997, Vol. 51: pp. 1639–1653
61. Morphometric Evidence for Impairment of Renal Autoregulation in Advanced Essential Hypertension. GS Hill, D Heudes, C Jacquot, J Barie'ty. *Kidney International* 2006; Vol. 69: pp 823–831.

62. Serum Uric Acid and Target Organ Damage in Primary Hypertension. Francesca Viazzi, Denise Parodi, Giovanna Leoncini. *Hypertension* 2005; Vol. 45: pp 991-996.
63. Clinical Evidence for the Influence of Uric Acid on Hypertension, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease: A Statistical Modeling Perspective. Robert A. Short and Katherine R. Tuttle. *Seminars in Nephrology* 2005; vol. 25: pp 25-31.
64. Lipotoxicity. JM Weinberg. *Kidney International* 2006; Vol. 70, 1560–1566.
65. Elevated Serum Uric Acid Levels in Metabolic Syndrome: An Active Component or an Innocent Bystander? Sofia G. Tsoulia, Evangelos N. Liberopoulos. *Metabolism Clinical and Experimental* 2006; Vol. 55: pp 1293– 1301.
66. High Serum Uric Acid as a Novel Risk Factor for Type 2 Diabetes. Abbas Dehghan, Mandy van Hoek, Eric J.G. Sijbrands. *Diabetes Care* 2008; Vol. 31: pp 361–362.