



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO Y AUMENTO DEL ESPESOR DEL COMPLEJO INTIMA MEDIO CAROTIDEO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 5 EN PROGRAMA DE HEMODIÁLISIS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO “DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ”.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR: DRA. BARAJAS TOLEDO CINTYA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS: DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

DR HÉCTOR INFANTE SIERRA

-México D.F. 2016-



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO Y AUMENTO DEL ESPESOR DEL COMPLEJO INTIMA MEDIO CAROTIDEO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 5 EN PROGRAMA DE HEMODIÁLISIS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO “DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ”.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR: DRA. BARAJAS TOLEDO CINTYA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS: DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ

DR HÉCTOR INFANTE SIERRA

-2016-

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO Y AUMENTO DEL
ESPESOR DEL COMPLEJO INTIMA MEDIO CAROTIDEO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 5 EN PROGRAMA DE
HEMODIÁLISIS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE
MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ".

AUTOR: DRA. CINTYA BARAJAS TOLEDO

Vo.Bo.

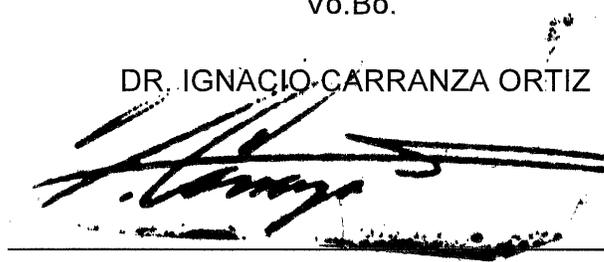
DR. MARIO ANTONIO ROJAS DÍAZ



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
INTERNA

Vo.Bo.

DR. IGNACIO CARRANZA ORTIZ



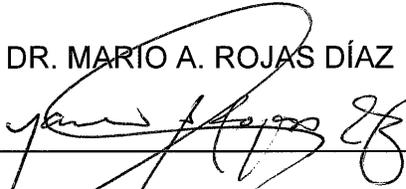
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO Y AUMENTO DEL
ESPESOR DEL COMPLEJO INTIMA MEDIO CAROTIDEO EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA ESTADIO 5 EN PROGRAMA DE
HEMODIÁLISIS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE
MÉXICO "DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ".

AUTOR: DRA. CINTYA BARAJAS TOLEDO

Vo.Bo.

DR. MARIO A. ROJAS DÍAZ



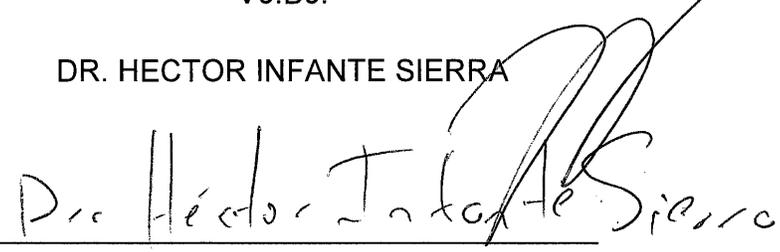
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR.
BELISARIO DOMÍNGUEZ"

DIRECTOR DE TESIS

Vo.Bo.

DR. HECTOR INFANTE SIERRA



MEDICO DE BASE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR.
BELISARIO DOMÍNGUEZ"

DIRECTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo está dedicado a mis padres por su amor y apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi vida, a mi hermana, mi mayor orgullo, por ser mi impulso para luchar, vivir y soñar, a mis abuelos y primos.

Dr. Infante por ser mi maestro, amigo y un Padre, por su tolerancia y cariño.

Dra. Pérez Duran por todo el apoyo, por ser mi amiga y mi ejemplo a seguir por la pasión que muestra en su labor.

Dr. Mario A. Rojas por ser un excelente Jefe, porque ahora entiendo la razón de cada llamada de atención, por su cariño y comprensión.

Dra. Olgún por sus enseñanzas, cariño, paciencia y dedicación.

Dra. Aurora Elizabeth Serralde Zuñiga por su asesoramiento metodológico y estadístico.

A Lupita que en este andar se han vuelto mi hermana, Neftalí, Fabián, Celia y compañeros de generación. Todos mis residentes de menor y mayor jerarquía: Ramiro, Eduardo, Diana, Ana, Adrián, Mario, Flor, Fernando, Alex y Estrellita. Raquel ya que sin ella no hubiese sido posible realizar este protocolo.

A mis amigos por estar conmigo en todo momento: Wendy, Daniela, Esperanza, Tania, Cinthia, Paulina, Rodrigo, Juan, Eder y en especial a ti Osvaldo.

A los pacientes y personal de todos los servicios. A mi Hospital que se volvió mi segundo hogar, mi lugar preferido y que ha hecho de mí lo que soy.

**“Sólo hay un bien: el conocimiento, sólo hay un mal: la ignorancia”
(Sócrates)**

CONTENIDO

1	RESUMEN.....	1
2	ANTECEDENTES	3
2.1	MARCO DE REFERENCIA.....	3
2.2	MARCO CONCEPTUAL	7
2.3	MARCO TEORICO	24
3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
4	PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	33
5	JUSTIFICACION	34
6	HIPOTESIS	36
7	OBJETIVOS	36
7.1	GENERAL.....	36
8	ESTUDIO.....	37
8.1	AREA	37
8.2	DISEÑO	37
8.3	UNIVERSO	37
9	MATERIAL Y MÉTODOS	37
9.1	Criterios de Inclusión.....	39
9.2	Criterios de Exclusión	39
9.3	Criterios de Eliminación	39
9.4	Descripción y tamaño de la muestra.....	39
10	OPERACIÓN DE VARIABLES	39
10.1	Plan estadístico.....	44
10.2	Plan de Análisis	44

10.2.1	Descriptiva.....	44
10.2.2	Inferencial.....	44
10.3	Consideraciones éticas y legales.....	44
11	RECOLECCION DE DATOS.....	45
11.1	Recursos financieros.....	45
11.2	Recursos Humanos.....	46
11.3	Recursos Materiales	46
11.4	Recursos Físicos.....	47
11.5	Aspectos Logísticos	47
11.5.1	Etapas del Estudio.....	48
11.5.2	Cronograma	48
12	ANALISIS DE RESULTADOS.....	49
13	DISCUSIÓN	57
15	CONCLUSIONES	60
16	BIBLIOGRAFÍA	60
17	ANEXOS	65

1 RESUMEN

A pesar de los avances recientes en el tratamiento, las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la principal causa de muerte a nivel mundial (1). La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad en México (2) (3). Las complicaciones vasculares en esta población son principalmente secundarias a calcificaciones y aterosclerosis. La relación entre el aumento del nivel de ácido úrico en suero y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se ha investigado durante más de 50 años y en los últimos años se ha renovado el interés por la asociación entre niveles de ácido úrico como marcador de disfunción endotelial, en algunos estudios, se encontró que es factor de riesgo independiente para las enfermedades tanto cardiovasculares como renales (4). La enfermedad vascular aterosclerótica es la complicación más frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis, por otra parte el Espesor del Complejo Intima-Medio Carotideo (IMT-CA) es la única prueba de imagen no invasiva recomendado por la American Heart Association para la evaluación de riesgo, progresión y regresión de enfermedad aterosclerótica, con valores superiores a 0.8 mm es un predictor independiente de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y método útil para predecir la mortalidad a largo plazo en pacientes en Hemodiálisis (5) (6). Finalmente, y en vista de la carencia de estudios que relacionen los niveles de ácido úrico, aterosclerosis y calcificaciones vasculares en pacientes en tratamiento sustitutivo de función renal en hemodiálisis se realiza un estudio transversal cuyo objetivo fue establecer la relación entre niveles de ácido úrico y el aumento del IMT-CA, evaluadas mediante ecografía en pacientes con ERC de grupo 5 en programa de Hemodiálisis en Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”.

Resultados: Se reportó aterosclerosis en 31 pacientes representando el 52.5% de la muestra y 13 (22%) con calcificaciones vasculares; 12 (39%) de ellos masculinos. De la población estudiada con aterosclerosis, 22 eran hipertensos y mostraron una asociación significativa ($p=0.014$); 15 diabéticos, 1 con enfermedad obstructiva, 2 con enfermedad hipertensiva del embarazo y 1 con enfermedad renal crónica. Los cuatro pacientes que habían padecido un evento vascular cerebral tenían aterosclerosis, encontrándose una relación estadísticamente significativa ($p=0.049$), 2 de ellos con calcificaciones. Se reportó una media de ácido úrico de 7.3 ± 1.2 mg/dl; elevados en 35 (59.3%) en los pacientes con aterosclerosis. Se mostró una correlación positiva entre el espesor IMT-CA de ambas carótidas con la edad, principalmente en carótida izquierda $p=0.03$ ($p<0.05$). Asimismo, la edad y aterosclerosis $p=0.25$ ($p<0.05$). Los pacientes con calcificaciones vasculares mostraron una asociación con la elevación del espesor ITM-CA izquierdo $p=0.007$ ($p<0.05$). El espesor IMT-CA de ambas carótidas se correlacionó de manera positiva con el Índice de Masa Corporal, siendo más notorio en carótida izquierda. (R^2 lineal= 0.052 para carótida derecha y R^2 lineal= 0.014 para izquierda).

Conclusiones: Esta investigación reveló que los pacientes con ERC en tratamiento hemodialítico presentan mayor incidencia tanto de aterosclerosis como de calcificaciones vasculares, como lo refiere la literatura, siendo mayor en diabéticos e hipertensos. Finalmente, esta investigación demostró que más de la mitad de nuestros pacientes reportan tanto aterosclerosis como niveles de ácido úrico elevado. Si bien se establece que esta población tiene mayor riesgo de presentar calcificaciones y eventos cardiovasculares adversos se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y con mayor número de pacientes dirigidos a evaluar el rol de la hiperuricemia en la etiopatogenia de las calcificaciones vasculares (CV), aterosclerosis así como su relación con la ERC y eventos cardiovasculares. Con la finalidad de tratar de incidir sobre la mortalidad cardiovascular en este tipo de pacientes.

Abreviaturas.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), Espesor del Complejo Intima-Medio Carotideo (IMT -CA), Enfermedad Cardiovascular (ECV), Evento vascular Cerebral (EVC), Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), Índice de Masa Corporal (IMC), Calcificaciones Vasculares (CV), Diabetes Mellitus (DM), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Ácido Úrico (AU), Xantina Oxidasa (XO), Óxido Nítrico (ON), PCR (PCR), Tasa de Filtrado Glomerular (TFG),

2 ANTECEDENTES

2.1 MARCO DE REFERENCIA

Las Enfermedades Cardiovasculares son la principal causa de muerte a nivel mundial. Cada año mueren más personas por eventos cardiovasculares que por otra causa, afectan por igual a ambos sexos y más del 80% se producen en países de ingresos bajos y medios. Se calcula que en 2008 murieron por esta causa 17,3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7,3 millones se debieron a cardiopatía coronaria y 6,2 millones a eventos vasculares cerebrales. Se estima que 9.4 millones y medio de muertes, es decir, el 16,5% de las muertes anuales, son atribuibles a la hipertensión. Esto incluye el 51% de las muertes por afección cardiovascular y el 45% de las muertes por cardiopatía coronaria. La mayoría de los eventos cardiovasculares pueden prevenirse actuando sobre los factores de riesgo, como el consumo de tabaco, dietas aterogénicas, obesidad, inactividad física, hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia (1) (7).

La incidencia de ERC y paralelamente, el número de pacientes en tratamiento sustitutivo renal está aumentando. Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23,3 millones de personas por eventos cardiovasculares y se prevé que sigan

siendo la principal causa de muerte a nivel mundial (8). La mitad de los pacientes con ERC estadio 5 mueren por causas cardiovasculares que es de 15 a 30 veces más elevada que la de la población general, principalmente en jóvenes (25-34 años), en los que la mortalidad cardiovascular es 500 veces mayor que en personas sin ERC (2). La ERC se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad general en el IMSS, ocupa la octava causa de defunción en el varón en edad productiva y la sexta en la mujer de 20 a 59 años (3). Es un problema de salud prioritario en nuestro país y a nivel mundial, por los altos costos económicos de hospitalización y morbilidades asociadas. Con tendencia de frecuencia creciente, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Se estima que a nivel mundial existen actualmente 2 millones de personas con ERC y que en la presente década se requerirá más de un billón de dólares para su tratamiento, el cual representará un importante reto para los sistemas de salud en especial los de los países en desarrollo (9) (9) (10).

La ERC es resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica, fenómeno que ocurre a nivel mundial de manera similar y que, lamentablemente conduce a un desenlace fatal en corto tiempo de no ser tratada (3). Está considerada como una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos e infraestructura limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución son alarmantes. En México, esta es una de las principales causas de atención en urgencias y en hospitalización de acuerdo al último censo de población y vivienda del Instituto nacional de estadística y geografía (INEGI) se cuenta con una población en el año 2010 de 112, 336, 538 habitantes en los Estados Unidos Mexicanos. Hasta el momento en México se carece de un registro de los pacientes con ERC, por lo que se desconoce el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios y a definidos previamente, los

grupos de edad y de sexo más afectados, así como el comportamiento propio de los programas. Se estima una incidencia de pacientes con ERC de 337 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1142; cuenta con alrededor de 52,000 pacientes en terapias sustitutivas, de los cuales el 80% de ellos son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y el resto en las demás instituciones de salud incluyendo a la SSDF (11) (12). Los servicios de Salud en México son proporcionados por la Seguridad Social, que está compuesta por hospitales del IMSS, que proporciona atención al 62.2% de los mexicanos, el seguro popular al 15.1%, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) al 11.9%, sector privado 3.9%, hospitales militares 2% y otros 4.9%(12). Gran parte del incremento observado en la frecuencia de la ERC se debe a la transición epidemiológica que se experimenta en muchas regiones del mundo, derivada tanto del envejecimiento poblacional, problemas de salud crónicos con deficiente manejo así como adopción de estilos de vida no saludables que han favorecido el incremento de la obesidad y de padecimientos asociados con la misma. Las desigualdades en salud son inequidades porque con frecuencia afectan más a los grupos con menor acceso a servicios de salud de adecuada calidad y efectividad (13) (14). El costo que genera está basado en datos proporcionados por el IMSS que reportó un gasto de 4,013 millones de pesos para el año 2007. Por otra parte el estimado para la atención de los programas de diálisis según éste es cenario base (2007), la enfermedad habrá alcanzado su incremento máximo para el año 2043 y representará una inversión de 20,000 millones de pesos, posteriormente presentará un descenso continuo, escenario que de ser verdadero no podría ser costado por la mayor institución de salud del país (15). Asimismo, la supervivencia de las personas con ERC es afectada adversamente por la detección tardía del padecimiento, la carencia de nefrólogos y la falta de acceso regular a la terapia de reemplazo, situaciones más comunes en los grupos sociales menos favorecidos. Al aplicar estas proporciones a las bases de mortalidad generadas por el NEGI en 2005,

encontramos que en 73, 799 de las defunciones ocurridas en ese año los fallecidos cursaban con ERC, aunque en sólo 12, 162 dicha patología fue considerada la causa básica de la defunción. Al considerar todas las edades, las tasas de incidencia y las de mortalidad debidas a ERC varían en 2005 entre 312 y 4 33 por millón en todos los estratos de marginación, proyectándose además para 2025 incrementos en dichas tasas que serán mayores. La mayoría de las patologías asociadas con la ERC dependen entonces de un acceso a servicios de salud efectivo para su control o tratamiento. Las tasas de prevalencia para todas las edades reflejan principalmente las encontradas en este último grupo de edad, debido a que es el más numeroso en la población. La proyección de la situación epidemiológica de la ERC para 2025, en relación con 2005, refleja un aumento de todos los parámetros epidemiológicos. Se proyecta que los casos prevalentes de ERC que residen en entidades de alta o muy alta marginación pasarán de 45 700 en 2005 a 80 000 en 2025. Más aún, incluso permaneciendo constantes las tasas de incidencia se proyecta que los casos para 2025 en estas entidades serían cercanos a 68 200, simplemente por el envejecimiento poblacional. El costo de cualquiera de las modalidades de terapia de reemplazo para la ERC es en general elevado y representa un reto económico para las instituciones de salud públicas en muchos países. Por ello, los mayores incrementos que se proyectaron para las poblaciones más marginadas de México representarán una pesada carga para las instituciones encargadas de prestar servicios de salud a las mismas, como el Seguro Popular. La estimación indirecta indica que en el mediano plazo se esperan importantes incrementos en la prevalencia de la ERC que afectarán más a los estados más marginados, lo que aumentará la inequidad presente en este problema de salud y representará importantes retos para el financiamiento de los servicios de salud. Por ello es importante la generación de políticas de salud que incidan sobre las causas y la progresión hacia la ERC. (16)

2.2 MARCO CONCEPTUAL

La enfermedad renal crónica se define como un daño renal o una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min por 1.73 m² por 3 meses o más independientemente de la causa responsable (17). La ERC a su vez se divide en 5 estadios o grupos de acuerdo a la tasa de filtración glomerular:

Estadio ERC	Definición
1	Tasa de filtración glomerular normal o aumentada, evidencia de daño renal reflejado en microalbuminuria, proteinuria y hematuria así como cambios radiológicos o histológicos.
2	Leve decremento en la tasa de filtración glomerular (89-60 ml/min por 1.73 m ²) con alguna evidencia de daño renal reflejado como microalbuminuria, proteinuria y hematuria así como cambios radiológicos o histológicos.
3A	TFG 59-45 ml/min por 1.73 m ²
3B	TFG 44-30 ml/min por 1.73 m ²
4	TFG 29-15 ml/min por 1.73 m ²
5	TFG < 15 ml/min por 1.73 m ² es cuando la terapia sustitutiva de la función renal en la forma de diálisis o trasplante debe de ser considerada para mantener la vida.

Clasificación de la ERC basado en la TFG como propone la guía The Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO).

ERC Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes con ERC tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a ERC con requerimiento de tratamiento sustitutivo de función renal (2). La Enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en hemodiálisis. La razón exacta de esto no está clara, pero existen algunos factores de riesgo que presentan los pacientes con uremia tales como elevación de presión arterial, diabetes mellitus, aumento de las concentraciones de lípidos plasmáticos, sobrecarga hemodinámica, anemia, aumento del estrés oxidativo, toxinas urémicas y una respuesta inflamatoria vascular (18). Este proceso progresa a través de varios mecanismos tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo, rigidez arterial, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y formación precoz de placas de ateroma. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y deberían ser utilizados como marcadores de futuros episodios clínicos (2). La expectativa de vida de los pacientes con ERC y que se encuentran en diálisis es de aproximadamente 6 años y en la mayoría de los casos la muerte es por eventos cardiovasculares. Esta expectativa de vida es incluso inferior a la del paciente con cáncer. Incluso la ERC de grado leve a moderado debe ser considerada como un factor de riesgo de ECV. Los pacientes con ERC muestran mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica en cualquiera de sus formas clínicas, incluida la isquemia silente, arritmias ventriculares complejas, fibrilación auricular, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez y calcificación arterial y calcinosis del anillo mitral y de la válvula aórtica. El 40% de los pacientes que inician tratamiento de hemodiálisis tienen afección coronaria y el 85%, alteraciones en la estructura y/o la función del ventrículo izquierdo. La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda es del 45,2% de los pacientes con aclaramiento de creatinina < 25 ml/min; del 30,8%

con aclaramiento de creatinina entre 25-49 ml/min y del 26,7% con aclaramiento > 50 ml/min (19) (2)(22).

Las complicaciones vasculares son principalmente secundarias a calcificaciones y aterosclerosis. En los últimos años se ha renovado el interés por la asociación entre niveles de ácido úrico como marcador de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular. (20)

ACIDO URICO

El ácido úrico (AU) es el producto final del catabolismo de las purinas. El ser humano carece de la enzima uricasa, que en la mayoría de los animales transforma el ácido úrico en alantoína, sintetizada fundamentalmente en el hígado mediante la acción de la enzima xantina oxidasa y es liberado a la circulación donde menos del 4% circula unido a proteínas. Es un ácido débil (pKa 5,75), a pH 7,4 y a 37° C alrededor del 98% del AU está ionizado y se encuentra en forma de urato monosódico. La concentración sérica de uratos no es constante a lo largo de la vida. La pubertad se asocia a un incremento de la uricemia (de 1 a 2 mg/dl) en los hombres que no se produce en las mujeres. Por ello en el adulto la uricemia media es superior en los hombres que en las mujeres. Este hecho está relacionado con un mayor aclaramiento renal de urato en las mujeres, que algunos autores han atribuido al efecto de los estrógenos sobre el manejo tubular de urato ¹¹ y que nosotros hemos demostrado que no se debe a fluctuaciones del 17β-estradiol. A concentraciones normales, el suero está sobresaturado de urato monosódico y a concentraciones superiores a 6,5 mg/dl de ácido úrico. *Atendiendo a la solubilidad del urato y a las variaciones entre mujeres y hombres, la hiperuricemia se define como una concentración sérica de urato ≥ 7,0 mg/dl en varones y ≥ a 6,5 mg/dl en las mujeres.*

Aproximadamente dos tercios del ácido úrico sintetizado cada día se eliminan por vía renal (~400-700 mg/24 h = 238-416 mmol/24 h). El resto es excretado con distintas secreciones a la luz intestinal donde las bacterias intestinales

degradan el ácido úrico a alantoína y CO₂ (uricolisis intestinal). Desde un punto de vista fisiopatológico, el aumento de la concentración sérica de uratos puede deberse a un incremento de la producción de ácido úrico y/o a una disminución de la excreción renal de ácido úrico. No se ha descrito hiperuricemia por disminución de la eliminación intestinal de ácido úrico.

Aumento de la producción de ácido úrico

La producción incrementada de AU condiciona aumento del contenido corporal de uratos, hiperuricemia, y en muchos pacientes una elevada excreción renal de ácido úrico. Ciertos defectos enzimáticos congénitos como la sobreactividad de fosforibosilpirofosfato sintetasa (PRPP) y deficiencia de hipoxantina fosforibosil transferasa (HPRT) inducen un aumento de la producción de ácido úrico. Las enfermedades hematólogicas, procesos neoplásicos, psoriasis y sobre ingestión de purinas se caracterizan por un aumento del catabolismo de los ácidos nucleicos. En ciertas glucogenosis, metabolismo del alcohol, ejercicio físico intenso, miopatías metabólicas e hipoxia tisular se produce un incremento del catabolismo de la adenosina trifosfato (ATP). Parte de la adenosina monofosfato (AMP) resultante puede entrar en la vía de degradación de nucleótidos purínicos, dando lugar a un aumento de la síntesis de ácido úrico.

Disminución de la excreción renal de ácido úrico

La mayor parte del urato circulante es filtrado libremente por el glomérulo renal. La eliminación renal del ácido úrico es un proceso complejo en el que intervienen mecanismos de reabsorción y secreción tubular. En las porciones proximales del túbulo renal el urato filtrado se reabsorbe casi en su totalidad (98 %-100 % del urato filtrado). Posteriormente, el urato es secretado a la luz tubular y antes de ser eliminado experimenta una última reabsorción tubular (reabsorción postsecretora). La excreción final de ácido úrico es básicamente determinada por la secreción tubular de uratos y en condiciones normales viene a ser de un 10 % de la carga filtrada (uricemia por filtrado

glomerular). El mecanismo de la secreción tubular de uratos se realiza mediante un transporte activo, y este mecanismo es compartido por otros ácidos orgánicos. La reabsorción tubular de uratos está ligada a un mecanismo intercambiador de sodio/hidrógeno. La insulina aumenta la reabsorción de sodio y puede incrementar la reabsorción tubular de uratos. La determinación de la concentración sérica y de la excreción de uratos en orina de 24 horas en condiciones normales y tras una dieta pobre en purinas permite clasificar el origen de la hiperuricemia. Con estas determinaciones se pueden calcular el aclaramiento de úrico y creatinina. Si el aclaramiento de creatinina es normal, la hiperuricemia se atribuye a infraexcreción renal de uratos cuando la eliminación de urato está descendida en relación con los niveles de úrico en sangre. La hiperuricemia por exceso de producción de ácido úrico se acompaña de una elevada excreción de urato en orina.

Disminución de la excreción renal

Algunos autores han sugerido que la hiperuricemia en los sujetos es consecuencia del daño vascular renal ocasionado por la hipertensión, y se acompaña en muchos casos de nefroesclerosis. Los niveles de ácido úrico en sujetos hipertensos se han correlacionado de manera directa con la resistencia vascular renal y de forma inversa con el flujo vascular renal. La vasoconstricción renal es el hallazgo más frecuente en la fase inicial del daño renal, con ello una mayor reabsorción tubular de uratos dando lugar a hiperuricemia, que puede estar presente en sujetos hipertensos sin enfermedad renal clínica y constituye un indicador de daño renal incipiente y su hallazgo constituiría un marcador indirecto de afectación renal hipertensiva. Otro mecanismo que se ha postulado para explicar la hiperuricemia asociada a hipertensión es una infraexcreción de uratos vinculada con un aumento de la reabsorción tubular de sodio mediado por la insulina. El urato filtrado se reabsorbe gracias a un transportador de membrana de aniones. La insulina reduce la excreción renal de sodio, con lo que aumenta el pH intracelular. Este aumento del pH estimula la capacidad del

transportador $\text{Na}^+ -\text{H}^+$, facilitando la reabsorción de aniones orgánicos como el bicarbonato, cloro o urato. En un estudio transversal Cappuccio et al encontraron una correlación inversa, estadísticamente significativa e independiente, entre la uricemia y la reabsorción tubular de sodio. Por último hay que tener en cuenta que el tratamiento con diuréticos se asocia de forma significativa con un incremento de los niveles de ácido úrico en sangre. (15)

Aumento de la producción de uratos

Diversos estudios experimentales y clínicos han encontrado en sujetos hipertensos una disfunción endotelial, que se pone de manifiesto por una anómala respuesta a la vasodilatación inducida por acetilcolina. El endotelio vascular constituye el revestimiento interno de capilares y vasos sanguíneos y representa un órgano endocrino y metabólico muy activo. En general se puede decir que el fenotipo del endotelio normal es vasodilatador, antiagregante de leucocitos circulantes, antitrombótico y antiproliferativo. La lesión del endotelio destruye este delicado balance y contribuye al inicio del desarrollo de la placa aterosclerótica y a su progresión. A parece, por tanto, antes de que se establezca el diagnóstico clínico de arteriosclerosis y desempeña un papel crucial en la patogénesis de los eventos isquémicos en pacientes con enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o lesión y enfermedad renal). La diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión y la dislipidemia son condiciones que se asocian a disfunción endotelial. Otros factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hiperhomocisteinemia o déficit de estrógenos en mujeres también se han asociado a disfunción endotelial. En humanos el ácido úrico se sintetiza por acción de la xantina oxidasa (XO) a partir de la xantina. La XO es una molibdoenzima capaz de catalizar la oxidación de hipoxantina y xantina, entre otros sustratos, esta puede existir en dos formas intercambiables, xantina oxidasa y xantina deshidrogenasa. Esta última reduce NAD^+ , mientras que la xantina oxidasa utiliza oxígeno molecular dando lugar a O_2^- y H_2O_2 . La

actividad xantina de xantina deshidrogenasa presente en el endotelio vascular es convertida en xantina oxidasa en condiciones de isquemia e hipoxia a través de la activación de una proteasa. La disfunción endotelial presente en la hipertensión condicionaría un menor aporte de oxígeno a los tejidos, lo que determina una mayor degradación de ATP y a que la escasez de oxígeno reduce la síntesis de ATP en la mitocondria. La mayor degradación de ATP ocasionaría un aumento de los niveles de AMP que es metabolizado a inosina monofosfato (IMP), hipoxantina y xantina. El aumento de los sustratos de la XO ocasionaría un aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico y un aumento de radicales libres. (21)

Además de la hiperuricemia, la sobreactividad de XO tiene otras repercusiones al generar especies reactivas O_2^- y H_2O_2 implicadas en la disfunción endotelial. En el endotelio vascular el sistema XO es una de las principales fuentes de anión superóxido tanto por su acción directa como a través de la activación de los neutrófilos circulantes. El ON sintetizado por la célula endotelial a partir de L-arginina y mediante la acción de la ON sintetasa endotelial es un potente agente vasodilatador. El ON liberado estimula la enzima guanilato ciclasa soluble de la célula muscular lisa. Esta enzima genera GMP cíclico (GMPc) a partir de GTP y el GMPc ocasiona un secuestro de Ca^{2+} y la relajación de la célula muscular lisa vascular. El ON reacciona con O_2^- formando peroxinitritos. Esto impide la unión del ON a la guanilato ciclasa de la célula de músculo liso, con lo cual se reduce el efecto vasodilatador de uno de los mediadores más importantes. En células de músculo liso en cultivo se ha demostrado que la acción de la XO endotelial es capaz de alterar la respuesta productora de GMPc vía producción de ON. Además, Bertelsen et al publicaron recientemente que la exposición a la acción de la XO disminuye la endocitosis de la insulina mediada por receptor en células endoteliales, por lo que la sobreactividad de XO puede también contribuir a la aparición de resistencia a la insulina. En el endotelio vascular la isquemia promueve un aumento de los

sustratos para la enzima xantina oxidasa (hipoxantina y xantina) dando lugar a ácido úrico. El sistema xantina oxidasa es una de las principales fuentes de anión superóxido. La XO disminuye la endocitosis de la insulina mediada por receptor en células endoteliales, por lo que la sobreactividad de XO puede también contribuir a la aparición de resistencia a la insulina. El óxido nítrico (ON) es sintetizado por la célula endotelial a partir de L-arginina y mediante la acción de la ON sintetasa endotelial. El ON liberado estimula la enzima guanilato ciclasa soluble y facilita la relajación de la célula muscular lisa vascular. El ON reacciona con O_2^- formando peroxinitritos, lo cual impide su acción en la célula de músculo liso y dificulta la relajación, lo que puede favorecer un aumento de la presión arterial. Basándose en este efecto deletéreo de la XO se han tratado con alopurinol un inhibidor de la actividad XO, pacientes con hipercolesterolemia, diabetes tipo 2 e hipertensos. El alopurinol mejora la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia y en la diabetes tipo 2, aunque esto no parece suceder en pacientes hipertensos. (21)

ACIDO URICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El AU está asociado con la enfermedad renal y riesgo cardiovascular; se encuentra elevado en personas con hipertensión arterial y síndrome metabólico; también está relacionado con otras alteraciones metabólicas tales como dislipidemia y resistencia a la insulina. Se han sugerido diversos mecanismos por los que el ácido úrico podría jugar un papel patogénico directo sobre la enfermedad cardiovascular; sin embargo, es todavía incierto si la hiperuricemia es directamente patogénica o es simplemente un marcador de otros factores de riesgo. En animales de experimentación se ha observado que el AU, estimula la adhesión plaquetaria y puede ser uno de los mecanismos claves para la activación del sistema renina-angiotensina y la ciclooxigenasa-2. Estos mecanismos actúan en la progresión de la enfermedad renal y podrían estar

mediados por un efecto regulador del incremento en receptores de la angiotensina-1 en células endoteliales y producir lesión vascular. (20)

Evidencia epidemiológica experimental sugiere que el ácido úrico en suero es un relevante factor de riesgo cardiovascular independiente en renal la enfermedad, particularmente en pacientes con hipertensión y diabetes mellitus. La hiperuricemia predice la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, evento vascular cerebral, diabetes, hipertensión arterial y en cardiopatía isquémica. El mecanismo por el cual el ácido úrico puede generar daños en los órganos no se entiende de manera completa, pero cada vez hay más evidencia de que la disfunción endotelial es un mecanismo fundamental por el que esta sustancia puede afectar la función cardiovascular, renal y la estructura endotelial. (20)

Se han mostrado niveles elevados de ácido úrico que se asocia con la presencia y gravedad de la enfermedad de la arteria coronaria con evidencia angiográfica. Además de la evaluación de los factores de riesgo convencionales en la práctica clínica diaria, la medición del nivel de ácido úrico podría proporcionar beneficios pronósticos significativos en términos de riesgo y manejo de los pacientes con riesgo cardiovascular. El ácido úrico tiene propiedades antioxidantes y es responsable de la compactación de 60% de los radicales libres en el suero humano, también estimula la adhesión de granulocitos a células endoteliales y la liberación de peróxido de superóxido y radicales libres. Una estrecha relación se ha observado entre el nivel de ácido úrico sérico elevado y los marcadores inflamatorios, tales como el número total de leucocitos principalmente neutrófilos, PCR, interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa. El ácido úrico actúa como un antioxidante en las primeras etapas del proceso aterosclerótico y también es el determinante más fuerte de la capacidad antioxidante del plasma. Cuando los niveles de ácido úrico se elevan por encima de 6 mg / dl en mujeres y 6,5 a 7,0 mg / dl en hombres, este estado antioxidante se invierte paradójicamente en un estado pro-oxidante en las

etapas posteriores del proceso aterosclerótico. Este estado paradójico parece ser dependiente de varios factores ambientales, como la etapa del proceso de la enfermedad, pH ácido de los tejidos, reducción de otros antioxidantes locales y la presencia de enzimas y sustancias oxidantes. El ácido úrico suele estar elevado en pacientes con riesgo cardiovascular, sobre todo en diabetes mellitus, hipertensión y en mujeres posmenopáusicas. La reducción del filtrado glomerular disminuye la excreción de ácido úrico, por lo que la hiperuricemia suele estar presente en la ERC. La insulina también estimula la reabsorción de sodio y uratos en el túbulo proximal, lo que justifica la hiperuricemia. Existe una relación continua entre el Ácido úrico y la presión arterial (sobre todo en jóvenes, se demostró que la hiperuricemia inducida por un inhibidor de la uricasa, provoca hipertensión e inhibe la generación óxido nítrico en la mácula densa, mientras que tanto la hipertensión y el daño renal se reducen tratamiento con el precursor de NO₁-arginina. La hipertensión esencial se asocia consistentemente con disfunción endotelial y la hiperuricemia es un fuerte predictor de hipertensión (22) (20).

La hiperuricemia también se asocia con la función plaquetaria y la función endotelial, ya que disminuye la vida media, en pacientes hiperuricemia y sin enfermedad vascular es de 2, 85 días, mientras que la de los controles sin hiperuricemia ni enfermedad vascular es 3, 74 días. La adhesión plaquetaria y la actividad trombótica se incrementa de forma proporcional, todo ello indica aumento de la producción, pero sobre todo destrucción plaquetaria en pacientes con hiperuricemia.

El allopurinol, reduce AU al inhibir la xantina oxidasa interactúa con el anión superóxido y bloquea la formación tanto de Ácido úrico como de oxidantes, por lo que puede normalizar la formación de óxido nítrico endotelial disminuida tanto en la diabetes mellitus como en la insuficiencia cardíaca. Pero la relación del AU con los episodios CV muestra una clara curva en J. De forma especulativa, podría atribuirse el mayor riesgo CV con valores más bajos de AU a la menor

actividad antioxidante, mientras que el mayor riesgo con valores más altos estaría en relación con la capacidad del ácido úrico de inducir hipertensión y enfermedad vascular (2). La asociación entre hipertensión e hiperuricemia es conocida. Los sujetos hipertensos con hiperuricemia presentan mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Por una parte, la menor excreción de uratos puede estar asociada al tratamiento diurético, a la lesión renal hipertensiva (nefroesclerosis) o a la insulinorresistencia que con frecuencia acompaña a la hipertensión arterial. Por otro lado, la disfunción endotelial, presente en la hipertensión arterial, puede ocasionar una hipoxia tisular con aumento de los sustratos para la enzima XO, cuyo producto final es el ácido úrico. Las consecuencias de esta hiperuricemia pueden ser lesiones renales y/o articulares gotosas. Además, la aparición de hiperuricemia denota bien un deterioro de la función renal o bien una sobreactividad de XO. Esta última es una fuente de radicales libres que son causa a su vez de disfunción endotelial y de resistencia a la insulina. La presencia de hiperuricemia en un sujeto hipertenso debe alertarnos para extremar las precauciones en el control global de su riesgo cardiovascular (21).

CALCIFICACIONES VASCULARES

Las calcificaciones vasculares se han observado en pacientes con ERC son mucho más frecuentes que en la población general. Existen dos formas diferentes, pero relacionadas de CV; estas son en la media e íntima de los vasos y se producen por mecanismos separados. Goodman y Oh mostraron que estas calcificaciones están ya presentes incluso en los pacientes jóvenes incluidos en programa de Diálisis (23). La presencia y extensión de las calcificaciones vasculares son potentes predictores de la mortalidad global y cardiovascular entre los pacientes en hemodiálisis. El exceso de calcificaciones en pacientes renales no afecta sólo a las coronarias, sino que también implica al miocardio, válvulas y árbol vascular en general. La calcificación vascular puede localizarse en dos sitios: en la íntima, e incluso distintivo de la

ateroesclerosis; y en la media, conocida como calcinosis medial de Mönckeberg. Las calcificaciones de la media, están relacionadas con los niveles de calcio y fósforo, daño en la distensibilidad de los vasos y la formación de vesículas con matriz con microcristales. Las calcificaciones de la íntima se muestran más relacionadas con procesos ateroscleróticos avanzados, como se observa en situaciones inflamatorias crónicas; así mismo, están ligadas con depósitos de colesterol. Ambos tipos de calcificación coexisten en el paciente urémico y se asocian a una supervivencia menor en diálisis. Las calcificaciones de la íntima producen isquemia distal al reducir la luz del vaso, y no se sabe si aumentan o disminuyen la estabilidad de la placa. Las calcificaciones de la media producen una pérdida de la distensibilidad arterial sin afectar al flujo, aumentan la presión del pulso al aumentar la presión sistólica y aumentan el trabajo cardíaco, lo que favorece a su vez el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca e isquemia coronaria. (23).

La enfermedad inflamatoria puede contribuir a la formación de calcificaciones vasculares y aterosclerosis en la ERC. Algunos elementos del metabolismo mineral, particularmente calcio, fósforo y hormona paratiroidea, están alterados en la enfermedad renal; no es de extrañar que estos mismos elementos estén implicados en la génesis de las calcificaciones vasculares y aterosclerosis en enfermos renales crónicos (20). Diversos marcadores de morbilidad cardiovascular coinciden con los de ERC y son hipertrofia de ventrículo izquierdo, espesor íntima-media carotídeo, rigidez arterial, calcificación aórtica, anemia, alteraciones del equilibrio calcio-fósforo, albuminuria, proteinuria, inflamación, estado procoagulante, disfunción endotelial, estrés oxidativo y mediadores de estos como homocisteinemia e hiperuricemia. El proceso fisiopatológico que explicaría la asociación de la ERC con el desarrollo de eventos cardiovasculares es complejo. Cuando TFG cae por debajo de 60 ml/min, se alteran muchas funciones fisiológicas y reguladoras del riñón, como la síntesis de eritropoyetina, y de 1,25-(OH)-vitamina D, que a su vez altera la

homeostasis calciofosfórica, aumenta la hormona paratiroidea y ello favorece la calcificación vascular. La disfunción endotelial y los marcadores inflamatorios y protrombóticos, como la PCR (PCR), el fibrinógeno, la interleucina (IL) 6 y el factor VIII, son más prevalentes, así como las concentraciones anormales de lipoproteína (a), apolipoproteína (Apo) y homocisteína (19).

La inflamación es un fenómeno presente en todas las etapas de la ERC y es un predictor de su evolución. Tanto el estrés oxidativo como la inflamación participan desde la etapa precoz de la enfermedad renal. Dentro de los marcadores de la PCR era un marcador de riesgo, pero actualmente se acepta que participa activamente en el proceso de inflamación vascular. Esta hipótesis tiene sólidas bases, ya que se ha observado que la CRP está presente en casi todas las placas ateromatosas, se une a colesterol LDL y activa la vía del complemento. La elevación de PCR luego de un acceso de diálisis está asociada con hipertrofia cardíaca y mayor riesgo de mortalidad. Otro marcador de morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes es el aumento de la interleucina 6 (IL-6), que para algunos autores tiene una fuerza predictiva superior a la PCR (24). Sin embargo, en los pacientes con hemodiálisis, se están considerando nuevos o no tradicionales factores de riesgo. Estos nuevos factores de riesgo son el estrés oxidativo, hiperhomocisteinemia y la inflamación. Los tres están interrelacionados y también se encuentran presentes en los factores tradicionales, pero en ERC ejercen una actividad preponderante (24).

DOOPLER CAROTIDEO Y ESTRUCTURA ARTERIAL NORMAL

Las arterias tienen una organización trilaminar, su capa interna es una monocapa de células endoteliales que descansan sobre una membrana basal compuesta de colágeno no fibrilar, fibrinectina y otras moléculas de la matriz extracelular. La lámina elástica interna separa la íntima de la media. La capa

media esta delimitada por las láminas elásticas interna y media. En la capa media de las grandes arterias el músculo liso se dispone en forma de capas concéntricas entretejidas con capas de matriz extracelular ricas en elastina. Esta estructura laminar contribuye a mantener la integridad estructural de las arterias mayores. En las arterias musculares (mediano y pequeño calibre) las células de músculo liso están rodeadas por una matriz de colágeno, no existiendo los anillos concéntricos de tejido elástico organizado, característico de las arterias mayores. La capa externa (adventicia) contiene colágeno laxamente dispuesto, fibroblastos y mastocitos dispersos junto a vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Esta disposición estructural determina propiedades mecánicas activas y pasivas que varían a lo largo del trayecto arterial lo que permite diferenciar claramente un sector proximal y uno distal.

(25)

FUNCIÓN ARTERIAL NORMAL

El sistema arterial tiene dos objetivos fundamentales: 1) función de modulación, filtrado hidráulico, lo que asegura un flujo de baja pulsatilidad en el sector distal; 2) función de distribución de la sangre actuando como conductos sanguíneos. Básicamente, el ventrículo genera cíclicamente ondas de presión y volumen ampliamente oscilantes. Esa alta pulsatilidad, oscilación en relación a un nivel medio, es disminuida en el sector arterial central pues a nivel del sector distal el flujo sanguíneo y la presión deben ser continuos y de baja pulsatilidad, evitando importantes variaciones de tensión sobre la pared arterial que determinarían una acción de erosión mecánica con una reacción hiperplásica resultante. En definitiva, el componente pulsátil (presión de pulso) es la expresión de la interacción de la eyección ventricular cíclica, la función de modulación arterial y las propiedades mecánicas del árbol arterial. La enfermedad arteriosclerótica altera inexorablemente este patrón estructural y funcional arterial normal. La identificación de este patrón estructural y funcional de la arteria es

absolutamente necesaria y posible por medio de estudios no invasivos para lograr el diagnóstico precoz de una enfermedad cuya fase asintomática tiene una evolución impredecible pudiendo manifestarse en forma inesperada con una complicación grave. Por lo tanto, la propuesta actual para el diagnóstico de esta enfermedad debe considerar obligatoriamente el análisis de la estructura y de la función arterial. Se han desarrollado algoritmos cuyo primer nivel es el diagnóstico de la enfermedad (negativo o positivo) y el segundo nivel es la definición de riesgo cardiovascular y las estrategias a seguir de acuerdo al mismo. (25)

ANÁLISIS MORFOESTRUCTURAL

IMT-CA y Presencia de Placas en Arterias Carótidas

La aterosclerosis es una enfermedad generalizada de la pared arterial que puede progresar o regresar, dependiendo de diversos factores. Este proceso dinámico se caracteriza por la remodelación de la pared arterial y puede ser asintomático durante toda la vida o puede presentarse como un evento cardiovascular agudo. El ultrasonido modo B es un método de diagnóstico de aterosclerosis subclínica seguro, no invasivo y de costo accesible. El IMT-CA ha mostrado asociación con los factores de riesgo cardiovasculares y con la prevalencia de enfermedad cardiovascular; también puede ser predictor independiente de enfermedad cardiovascular, vascular periférica y cerebrovascular. Grandes estudios epidemiológicos y trabajos clínico terapéuticos de regresión con hipolipemiantes han establecido que el IMT-CA es un marcador válido de progresión y regresión de enfermedad aterosclerótica. Puede concluirse que el IMT-CA es un marcador eficaz de aterosclerosis y de riesgo de enfermedad cardiovascular (25). La pared arterial es el órgano blanco de la enfermedad cardiovascular. Por medio del ultrasonido es posible en forma confiable, reproducible, no invasiva y de bajo costo el diagnóstico morfoestructural arterial a nivel de arterias fácilmente

accesibles en una población aparentemente sana. Comprende la medición del espesor íntima media a nivel carotídeo, diámetros arteriales y la descripción anatómica de trayecto y ángulo de división. Búsqueda de lesiones (placas) y definición de su topografía, sus características morfológicas y el grado obstructivo. Se realiza por ecografía arterial bidimensional y Doppler color de vasos de cuello, de alta resolución, transductor lineal multifrecuencia con frecuencia fundamental > 7 MHz. Registro simultáneo del electrocardiograma en el mismo monitor para definir correctamente los períodos del ciclo cardíaco. Se realiza enfoque transversal de ambas carótidas primitivas recorriendo toda su extensión desde origen a bifurcación incluyendo bulbo y carótidas interna y externa a fin de visualizar orientación anatómica, ángulo de bifurcación, espesor parietal, presencia de placas y estructuras circundantes, doppler color y power angio a fin de una mejor determinación de eventuales lesiones ecolucentes. Se registra señal Doppler a nivel de carótida interna. Como zona de interés se toma los 15 mm distales de cada carótida común y bulbo, calibrando rango dinámico, ganancia y escala de grises del equipo de forma tal de observar el lumen arterial prácticamente libre de ecos y visualizar la doble línea de ambas paredes en toda la extensión de la arteria. Luego se obtienen imágenes longitudinales por abordaje anterior, lateral y posterior de la zona de interés de la arteria en el sector medio del monitor y con una orientación perfectamente horizontal. Se almacena todo el estudio en forma digital para su ulterior análisis. Mediante software apropiado se determina al final de la diástole la distancia entre la interfase lumen-íntima y media adventicia de la pared arterial distal, su valor máximo y el valor promedio de 20 o más puntos consecutivos. Se miden los diámetros interno (íntima-intima) y externo (adventicia-adventicia) de la arteria para el cálculo de masa vascular y flujo. Se registra la presencia de placas, definidas como un engrosamiento parietal focal de más de 1,3 mm que protruye en el lumen o al menos 50% mayor respecto al espesor de la pared circundante, su localización, su morfología, densidad acústica, grado de obstrucción y significado hemodinámico. Se obtiene el perfil de flujo a nivel de

las arterias vertebrales. La *presencia de placa* siempre significa aterosclerosis. Estas son clasificadas de acuerdo al grado de estenosis y su morfoestructura. Un compromiso obstructivo de 50 % o mayor indica riesgo CV elevado, de acuerdo a su morfoestructura se clasifican en duras, combinadas y blandas.

Placa vulnerable es aquella de rápida evolución y alta probabilidad de ruptura y trombosis configurando un estado inestable de alto riesgo y precursor de complicaciones. Son placas heterogéneas de cubierta fina, irregular, con alto contenido lipídico, nódulos calcícos próximos a la cubierta de la placa, hemorragia intraplaca, remodelación expansiva y posible ulceración. Los diámetros arteriales junto al espesor íntima-media permiten calcular el área de sección y la masa parietal vascular. Se utilizan como datos importantes en el seguimiento de intervenciones terapéuticas (26).

El IMT- CA muestra un aspecto de doble línea. El límite superior del rango normal es motivo de discusión, oscila entre 0.4 y 1.0mm con una progresión anual de 0,01 a 0,02mm, pero valores por debajo de 0.8 mm se correlacionan con la ausencia de enfermedad coronaria, mientras que valores por encima de este nivel se correlacionan con enfermedad coronaria grave, aumento del riesgo de infarto de miocardio y evento vascular cerebral. (6)

Para su evaluación se considera raza, edad y sexo. De acuerdo a diferentes estudios de grandes poblaciones se ha establecido la distribución de esta variable (espesor de íntima-media) según edad, sexo y raza tomándose el percentil como medida del porcentaje en que se divide la muestra. Valores por encima del percentil 50 son considerados como positivos para el diagnóstico de aterosclerosis. Valores por encima del percentil 75 indican riesgo CV aumentado. La enfermedad vascular aterosclerótica es la complicación más frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis tratamiento crónico. La medición del grosor íntima-media (IMT-CA) de ha sido la única prueba de

imagen no invasiva recomendado por la American Heart Association para la evaluación el riesgo de enfermedades cardiovasculares riesgo. Se considera un punto final sustituto válido que se pueda utilizar en la intervención estudios que tienen por objeto modificar factores de riesgo cardiovascular. Varios estudios han informado la asociación de diferentes factores de riesgo cardiovascular como: edad, diabetes mellitus, hipertensión sistólica, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, fumadores, parathormona intacta, anomalías lipídicas, homocisteína y también la inflamación (Proteína C reactiva y elevación de ácido úrico) con un aumento de IMT-CA en pacientes de Hemodiálisis. La aterosclerosis se considera que es debido en parte a una respuesta inflamatoria, además de conocido los factores de riesgo cardiovascular, se ha querido investigar la relación entre estos posibles parámetros inflamatorios y cardiovasculares con aparición temprana aterosclerosis en pacientes en Hemodiálisis. Por lo tanto el valor pronóstico de la medición ecográfica de IMT-CA en pacientes en diálisis se muestra en algunos estudios. Nishizawa encontrado que el aumento de IMT-CA fue un predictor independiente de la mortalidad cardiovascular en la población de Hemodialisis, Kato y colaboradores mostró que la medición de IMT-CA fue útil para predecir la mortalidad a largo plazo en pacientes en Hemodiálisis. (5)

2.3 MARCO TEORICO

Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la enfermedad cardiovascular está relacionada con un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes con ERC, la estrecha relación entre la ERC y la afección cardiovascular se ha comprobado en la población general principalmente en hipertensos, enfermedad cardiovascular preexistente o insuficiencia cardíaca establecida o tras infarto de miocardio así como en pacientes nefrópatas y con microalbuminuria (2)

Las complicaciones vasculares son principalmente secundarias a calcificaciones y aterosclerosis. La relación entre el aumento del nivel de ácido úrico en suero y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular se ha investigado durante más de 50 años (27) y en los últimos años se ha renovado nuevamente el interés por tal asociación (20). En vista de la carencia de estudios que relacionen los niveles de ácido úrico, aterosclerosis y calcificaciones vasculares en pacientes con ERC, Luis D'Marco y colaboradores en el 2012 realizaron un estudio observacional, prospectivo y de corte transversal a fin de demostrar si estos elementos se encuentran asociados a individuos sometidos a tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal realizándose ecografía carotídea. Se evaluaron 50 pacientes del servicio de Nefrología del Hospital Universitario Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar, Venezuela. Encontrando calcificaciones vasculares en 56% de los pacientes; 46% tuvo criterios ecográficos para aterosclerosis con un promedio general de $0,89 \text{ mm} \pm 0,28$, siendo mayor en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus; este grupo también mostró mayor predisposición para CV ($p=0,01$). Los niveles de urea ($141,3 \text{ mg/dL}$) ($p=0,01$) y ácido úrico ($6,9 \text{ mg/dL}$) ($p=0,04$) mostraron asociación estadísticamente significativa con la presencia de CV. Los eventos cardiovasculares adversos predominaron en los pacientes con aterosclerosis y CV ($p=0,01$). Esta investigación demostró que un incremento en los niveles de ácido úrico por encima de 6 mg/L está relacionado con mayor riesgo de presentar calcificaciones y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con ERC. (20)

En 1993, Mercurio y asociados en el Departamento de Experimental y Clínica Medicina de la Universidad Magna Grecia, reportaron una serie de estudios de la función endotelial, se utilizó una muestra extraída de esta gran base de datos en un gran grupo de pacientes con hipertensión esencial no tratada con complicaciones y con niveles de la creatinina sérica normal para investigar la relación entre la respuesta vasodilatadora dependiente de la endotelio a

acetilcolina (ACh) en el antebrazo, ácido úrico, función renal e inflamación. Mostrando que la concentración sérica de ácido úrico en individuos hipertensión esencial no tratada con complicaciones se asocia con la disfunción endotelial independientemente de los factores de riesgo tradicionales, sensibilidad a la insulina y la PCR. El aumento de 1 mg / dl de AU reduce en un 41% la vasodilatación mediada por ACh. Además, nuestros datos demuestran que niveles de AU sérico va en paralelo con incremento de la creatinina sérica y TFG, ambos marcadores de deterioro de la función renal. Se demostró el efecto benéfico de allopurinol en la reducción de AU mediada por la inhibición xantina oxidasa con disminución de los niveles de aniones superóxido y la mejora de la función endotelial (28).

En seres humanos sanos, existe una relación inversa entre los niveles séricos de AU y óxido nítrico, que apoyan la hipótesis de que el ácido úrico altera la función endotelial, aunque esta relación no sugiere necesariamente una relación causal unidireccional. Por lo tanto, no está claro si el ácido úrico perjudica el endotelio. Pero esta alteración es una etapa temprana, fundamental en el desarrollo de la aterosclerosis y un requisito previo para AU cause vasculopatía en modelos experimentales. Los altos niveles de AU se han asociado con daño en los órganos en pacientes hipertensos y se consideran una parte integral de las alteraciones bioquímicas que componen el síndrome metabólico. De hecho, el suero AU es mayor en los pacientes hipertensos con daño a órganos diana. Se informó de que la disfunción endotelial es fuertemente asociada con deterioro leve y moderado de la función renal en pacientes hipertensos. Por lo tanto, nuestros datos sugieren que la exposición crónica a la hiperuricemia leve es un factor que contribuye a la disfunción endotelial en pacientes con hipertensión primaria sin complicaciones, sin tratar. La inflamación puede ser una vía relevante en daño cardiovascular causado por AU. La hipótesis de que la AU puede actuar como factor proinflamatorio es apoyada por observaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca,

demuestran que el AU puede estimular el síntesis de la PCR y que podría ser uno de los mecanismos subyacente a la disfunción endotelial ya que contribuye a micro inflamación y elevación de PCR en individuos con hipertensión esencial. El diseño transversal no permite el establecimiento de la dirección de la causalidad; por lo tanto, nuestras observaciones aún no se han confirmado en estudios prospectivos observacionales y de intervención, no podemos excluir que el AU constituye una medida de la confusión residual de factores de riesgos de Framingham, por ejemplo, que la concentración relativamente más alta de AU es una expresión de una exposición más larga a la hipertensión y / o para dislipidemia. La hiperuricemia en los individuos con hipertensión esencial es asociada con la disfunción endotelial. Esta asociación, que independiente de los factores de riesgo clásicos, la PCR y resistencia, la insulina apoyan la hipótesis de que la AU juega un importante papel en esta alteración en los seres humanos (28).

El estudio MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease); investigo si existe una asociación entre el nivel de ácido úrico en suero y la presencia y extensión de CAD. Se obtuvieron los datos de 1.044 hombres de 45 a 64 años de edad en 1984 a 1985, fueron seguidos hasta 1992 hubo 90 muertes, 44 de las cuales estaban relacionadas con enfermedades cardiovasculares; 60 hombres desarrollaron incidente no mortal o infarto de miocardio fatal. Resultando que los niveles elevados de ácido úrico son un factor de riesgo independiente para la mortalidad total y cardiovascular. En ello los niveles de ácido úrico mayores a 4.21 mg/dl o = 373 micromoles / litro (cuarto cuartil) versus menores a 319 micromoles / litro (3.59 mg/dl) (primer y segundo cuartil) predijo de forma independiente todas las causas de mortalidad [$\geq 2,8$; 95% intervalo de confianza (IC) = 1,6-5,0]. Las principales conclusiones de este estudio son las siguientes: el nivel de ácido úrico en suero es mayor en pacientes con CAD en comparación con los pacientes sin CAD, el nivel de ácido úrico en suero se asocian con la presencia y severidad de la EC, tanto en

hombres y las mujeres, y la presencia y severidad de CAD son más altos en los pacientes pertenecientes al grupo de mayor cuartil de ácido úrico en suero con respecto al grupo menor cuartil de ácido úrico en suero. En un subestudio de LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), se informó el nivel de ácido úrico en el suero se asocia significativamente con el aumento de la frecuencia del de muerte cardiovascular como infarto de miocardio fatal o no fatal y accidente cerebrovascular fatal o no fatal en toda la población. Sin embargo, los niveles de ácido úrico por género fue significativa sólo en las mujeres. (29) (20)

En otro estudio realizado por Niskanen et al. , se demostró que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente para las enfermedades tanto cardiovasculares como renales. Los niveles séricos elevados resultados mayor aumento la mortalidad cardiovascular 2,5 veces, independiente de la presencia de artritis gota y síndrome metabólico. De acuerdo con los datos de Nacional de Salud y Examen de Nutrición Encuesta I, la mortalidad cardiovascular se incrementa 1,77 veces en los varones y 3,0 veces mayor en las mujeres que tenían niveles de ácido úrico en el cuartil superior (4) (30). Deveci y colaboradores en el 2009, realizaron un estudio diseñado para determinar la relación entre el nivel de ácido úrico en suero y la presencia y gravedad de la enfermedad de la arteria coronaria (CAD), incluyendo 1.012 pacientes sometidos a angiografía coronaria mediante la puntuación Gensini., evaluando ácido úrico en suero y el nivel de creatinina, así como un perfil de lípidos en ayunas y la glucemia en ayunas, se midieron en todos los pacientes antes del procedimiento. CAD estuvo presente en 689 (68%) de los pacientes. En conclusión, se encontró una fuerte asociación entre el nivel de ácido úrico en el suero y la presencia y gravedad de CAD tanto en hombres y mujeres ($p < 0,001$). Por regresión logística demostró que el aumento del nivel de ácido úrico es un factor de riesgo independiente para la presencia de enfermedad cardiovascular. Una de las dificultades en la determinación de si el ácido úrico en sí debe ser considerado un factor de

riesgo cardiovascular es que los niveles elevados de ácido úrico a menudo se asocian con factores de riesgo cardiovascular establecidos. La elevación de los niveles de ácido úrico en pacientes con enfermedad cardiovascular podría ser simplemente una consecuencia de la presencia de condiciones tales como la TFG reducida, el uso de diuréticos, isquemia tisular, el estrés oxidativo o la vasoconstricción renal. Además de la evaluación de los factores de riesgo convencionales en la práctica clínica diaria, la medición del nivel de ácido úrico podría proporcionar beneficios pronósticos significativos en términos de riesgo y manejo de los pacientes riesgo cardiovascular (22).

Estudio Syst-Eur: Importancia pronóstica de la función renal en los pacientes de edad avanzada e hipertensión sistólica aislada: El estudio incluía pacientes de edad avanzada e hipertensión sistólica aislada cuyo objetivo fue analizar si los niveles de creatinina plasmática, ácido úrico y excreción urinaria de proteínas al inicio del seguimiento se relacionan con la morbilidad y mortalidad. El ácido úrico y la excreción urinaria de proteínas, podrían estar relacionados con la aparición de complicaciones cardiovasculares y mortalidad. Se calcularon las tasas de incidencia de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, accidente cerebrovascular (fatal y no fatal), complicaciones coronarias y complicaciones cardiovasculares totales para cada quintil de creatinina plasmática o ácido úrico y para cada categoría de excreción de proteínas (ninguna, indicios, franca). Existe una relación de curva en U entre los niveles de ácido úrico plasmático y mortalidad total, pero no se observaron otras asociaciones significativas tras el correspondiente ajuste. (31)

Estudio transversal poblacional (National Health and Nutrition Examination Survey I, NHANES I) y datos epidemiológicos de seguimiento (NHANES I Epidemiologic follow up study, NHES) cuyo objetivo es determinar la asociación de los niveles de ácido úrico en plasma con la mortalidad cardiovascular. La muestra del estudio NHANES I fue de 207 29 personas. Se evaluaron en forma detallada 6913 personas, y se incluyeron 59 26 en el

análisis. Se excluyeron aquellos con antecedentes cardiovasculares, gota, embarazo o ácido úrico no determinado. Edad promedio 48.1 años, ácido úrico promedio 5.49 mg%. Los niveles mayores de ácido úrico se asociaron con: sexo masculino, edad, raza negra, tensión arterial, nivel de colesterol, índice de masa corporal, creatinina, uso de diuréticos y alcohol. El seguimiento promedio fue de 16.4 años. Se observaron 1593 muertes, 731 de causa cardiovascular (45.9%). La mortalidad cardiovascular fue de 7.5 por 1000 pacientes/año. Los niveles elevados de ácido úrico se asociaron con mayor mortalidad cardiovascular en ambos sexos. Ajustados* por raza y edad, el cuartil superior de ácido úrico (>7mg%) presentó mayor riesgo de muerte por cardiopatía isquémica que el cuartil inferior (<5.3mg%): en hombres RR 1.77 (IC 95 1.08-3.98) p= 0.002, IRA* 0.003 (0.001-0.005), en mujeres: RR: 3 (IC 95 1.45-6.28) p<0.001, IRA*: 0.004(0.003-0.006). En un análisis multivariable, ajustado* por edad, raza, IMC, nivel de colesterol, tabaquismo, alcohol, historia de hipertensión o diabetes y uso de diuréticos, el aumento de los niveles de ácido úrico se asoció de manera independiente con la mortalidad cardiovascular y por cardiopatía isquémica. Por cada mg% de aumento en el ácido úrico en los hombres, RR 1.09 (1.02-1.18) y 1.17 (1.06-1.28); y en las mujeres RR: 1.26 (1.16-1.36), 1.30 (1.17-1.45), respectivamente para mortalidad cardiovascular y por cardiopatía isquémica. El exceso de riesgo se observó en toda la población, excepto en hombres con uno o más factores de riesgo cardiovascular. Estos resultados sugieren que los niveles elevados de ácido úrico están asociados de forma independiente y significativa con la mortalidad cardiovascular. Muchos estudios epidemiológicos sugirieron al ácido úrico como un factor de riesgo cardiovascular. Los niveles elevados de ácido úrico se asocian a obesidad, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina. Sin embargo, el rol específico del ácido úrico y su valor pronóstico independiente no está claro. En un reporte previo de este mismo estudio, el ácido úrico fue un predictor independiente de mortalidad y cardiopatía isquémica solamente en mujeres. Los hallazgos de este estudio son consistentes con otros estudios previos que sugieren que el ácido úrico es un

factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular en la población general. El estudio Framingham, el ácido úrico no fue un predictor independiente de mortalidad cardiovascular. Los resultados diferentes podrían explicarse por diferencias en la población estudiada: en el estudio Framingham la población presentaba menor riesgo de mortalidad general y cardiovascular, eran casi exclusivamente blancos, y más jóvenes. Los autores rescatan la validez interna de ambos estudios, pero remarcan que la validez externa del estudio NHANES I sería mayor que el Framingham. No existe evidencia que el ácido úrico sea causal de enfermedad cardiovascular. Aunque a algunos elementos pueden apoyar esta hipótesis (relación "dosis"- respuesta, fuerza de la asociación) no está claro su mecanismo biológico de acción (podría favorecer la agregación plaquetaria y la respuesta inflamatoria), y si intervenciones que reducen el ácido úrico reducen la incidencia y mejoran el pronóstico de la enfermedad cardiovascular. (32)

El análisis de la base de datos del National Health and Nutrition Survey (NHANES III) puso de manifiesto que pacientes hipertensos con uricemias entre 5,0 y 6,9 mg/dl presentaban un riesgo relativo (RR) de eventos coronarios y cerebro-vasculares significativamente incrementado (RR: 1,32 y 1,15, respectivamente), valores por encima de 7,0 mg/dl se asociaban con incrementos de riesgo aún mayores. Según confirman diversos estudios este aumento del riesgo es independiente de otros factores y se asocia a la hiperuricemia. En el estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) realizado en 7.978 sujetos hipertensos, los niveles basales de ácido úrico en suero fueron un predictor, independiente de otros factores de riesgo, de los eventos cardiovasculares en todos los subgrupos de pacientes analizados. En un análisis multivariable, un aumento de la uricemia en 1 mg/dl produjo en estos sujetos hipertensos el mismo efecto que un incremento de 10 mmHg de presión sistólica o de 20 mg/dl de colesterol sérico (incremento del 10 % sobre los eventos cardiovasculares). Una de las posibles causas de asociación entre

hipertensión e hiperuricemia es el uso de diuréticos en el tratamiento de la hipertensión. Franse et al analizaron el efecto de los diuréticos sobre la uricemia en los participantes en el estudio SHEP y encontraron que tras un año de tratamiento un 50 % de los pacientes tratados con diurético había incrementado sus cifras de uricemia al menos 1 mg/dl. Pero además estos pacientes con aumento de la uricemia de 1 mg/dl o más tras el tratamiento tenían el mismo riesgo de infarto de miocardio que los tratados con placebo. El riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con diuréticos en los que no se incrementó la uricemia fue menor que el riesgo de los que recibieron placebo. En el estudio PIUMA, Verdechia analizaron la uricemia basal de un grupo de 1.720 sujetos hipertensos que fueron seguidos durante 12 años, al cabo de los cuales se registraron 184 eventos cardiovasculares. Estos autores encontraron que los niveles de ácido úrico basales se asociaban de manera independiente con la aparición de eventos cardiovasculares (21).

Ácido úrico sérico y el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Incluyo 15,792 participantes ARIC, 13.413 que estaban libres de enfermedad reconocida coronaria, accidente cerebrovascular o coronaria (CC) al inicio del estudio y tenía una línea de base UA de medición se incluyeron en el análisis. Seguimos a los participantes para la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico (N = 381) durante 12,6 años. Aunque el suero AU era independiente y positivamente relacionada con la incidencia de accidente cerebrovascular isquémico cuando se ajustó por edad, sexo, raza, y la educación, la relación positiva se debilita cuando, además, ajustado por posibles variables de confusión. Los resultados sugieren que la AU es un predictor independiente de ictus isquémico entre los sujetos que no utilizan los diuréticos, pero que la AU elevada en sí mismo no puede causar un accidente cerebrovascular isquémico (33).

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de los avances recientes en el tratamiento, las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la principal causa de muerte a nivel mundial (1). La ERC se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad en México y mitad de los pacientes con Enfermedad renal avanzada o terminal mueren por causas cardiovasculares que es de 15 a 30 veces más elevada que la de la población general. (2) (3). La enfermedad vascular aterosclerótica es la complicación más frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis tratamiento crónico. El aumento del grosor íntima-media carotídeo (IMT-CA) es la única prueba de imagen no invasiva recomendado por la American Heart Association para la evaluación el riesgo de enfermedades cardiovasculares y se ha visto que el aumento es un predictor independiente de la mortalidad cardiovascular y es útil para predecir la mortalidad a largo plazo en pacientes en Hemodiálisis. (5). Finalmente, y en vista de la carencia de estudios que relacionen los niveles de ácido úrico, aterosclerosis y calcificaciones vasculares en pacientes con ERC, se plantea la realización de un estudio transversal que nos permita establecer si existe relación entre niveles de ácido úrico y aumento del espesor del IMT-CA, realizándose en los pacientes que se encuentren integrados al programa de Hemodiálisis del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” corroborados con el censo de pacientes integrados ha dicho programa hasta el mes de Octubre del 2014 .

4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe relación entre los niveles de ácido úrico y aumento del Espesor del Complejo Intima Media Carotídeo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio 5 en programa de Hemodiálisis en Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” ?

5 JUSTIFICACION

La ERC en el grupo 5 de KDIGO es un problema de salud prioritario en nuestro país y a nivel mundial, por el coste económico de hospitalización y morbilidades asociadas. La Enfermedad renal crónica se asocia con un significativo incremento de riesgo de morbimortalidad cardiovascular e incluso se considera como factor de riesgo cardiovascular independiente, según la National Kidney Foundation, la American Heart Association y el Seventh Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (2).

Los pacientes con ERC tienen más probabilidad de morir por causa cardiovascular que de progresar a Enfermedad Renal con requerimiento de tratamiento sustitutivo de función renal (2). La Enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes en hemodiálisis. La razón exacta de esto no está clara, pero existen algunos factores de riesgo que presentan los pacientes con uremia tales como elevación de presión arterial, diabetes mellitus, aumento de las concentraciones de lípidos plasmáticos, la sobrecarga hemodinámica, anemia, aumento del estrés oxidativo, toxinas urémicas y una respuesta inflamatoria vascular (18). Este proceso progresa a través de varios mecanismos como Hipertrofia de ventrículo izquierdo, rigidez arterial, inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y formación precoz de placas de ateroma. Estos mecanismos están presentes y pueden ser identificados antes de la aparición de las manifestaciones clínicas y deberían ser utilizados como marcadores de futuros episodios clínicos. (2)

El 40% de los pacientes que inician tratamiento de hemodiálisis (HD) tienen afección coronaria y el 85%, alteraciones en la estructura y/o la función del ventrículo izquierdo (19). Las complicaciones vasculares son principalmente secundarias a calcificaciones y aterosclerosis. En los últimos años se ha

renovado el interés por la asociación entre niveles de ácido úrico como marcador de disfunción endotelial y riesgo cardiovascular (20). Se ha encontrado fuerte asociación entre el nivel de ácido úrico y la presencia y gravedad de enfermedad arterial coronaria. Además de la evaluación de los factores de riesgo convencionales en la práctica clínica diaria, la medición del nivel de ácido úrico podría proporcionar beneficios pronósticos significativos en términos de riesgo y manejo de los pacientes con riesgo cardiovascular. (22)

La enfermedad vascular aterosclerótica es la complicación más frecuente en pacientes sometidos a hemodiálisis tratamiento crónico. La aterosclerosis se considera que es debido en parte a una respuesta inflamatoria, además de conocido los factores de riesgo cardiovascular, se ha querido investigar la relación entre estos posibles parámetros inflamatorios y cardiovasculares con aparición temprana aterosclerosis en pacientes en Hemodiálisis. (5)

La medición IMT-CA de la arteria carótida con la ecografía es un método fiable, reproducible y no invasiva para la detección y el seguimiento de la progresión de la aterosclerosis en pacientes sintomáticos de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la medición del IMT-CA ha sido propuesta como un método para establecer la estratificación del riesgo de acontecimientos cardiovasculares, tanto en la población general y la población en hemodiálisis. La mayoría de las investigaciones de IMT-CA en los pacientes en diálisis han sido transversal en la naturaleza y representativa de la población general de Hemodiálisis. (18)

El IMT-CA se considera un punto final sustituto válido que se pueda utilizar en la intervención estudios que tienen por objeto modificar factores de riesgo cardiovascular. Varios estudios han informado la asociación de diferentes factores de riesgo cardiovascular (edad, diabetes mellitus, hipertensión sistólica, hipertrofia ventricular izquierda concéntrica, fumadores, paratohormona intacta, anomalías lipídicas, homocisteína y también la inflamación PCR y elevación de ácido úrico) con un aumento de IMT-CA en pacientes de Hemodiálisis.

Debido a los altos Costos y la magnitud de la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC y la prevalencia de aterosclerosis en pacientes en Hemodiálisis, se propone realizar este estudio que nos permita establecer si existe relación entre dos factores de riesgo cardiovascular es decir entre los niveles de ácido úrico y aumento del IMT- CA y de existir tal relación se puede incidir sobre los niveles de ácido úrico tratando de disminuir el grosor de la capa media y así reduciendo la formación de aterosclerosis, con la finalidad de modificar dos de los riesgos cardiovasculares presentes en esta Población de estudio y con ello tratar de incidir en la mortalidad lo cual disminuye los costos invertidos en la ERC. La realización de este estudio es factible ya que el Hospital Belisario Domínguez cuenta con programa de Hemodiálisis así como los recursos necesarios para la realización de ello, que incluye reactivos para medición sérica de ácido úrico, así como también con personal médico de imagenología capacitado y equipo de Ecografía doppler para y para la valorar arterias carótidas.

6 HIPOTESIS

La elevación de niveles de ácido úrico está relacionada con el aumento del espesor del Complejo Intima-Media de las arterias carótidas.

7 OBJETIVOS

7.1 GENERAL

Establecer la relación entre niveles de ácido úrico y aumento del espesor del Complejo Intima-Media, evaluadas mediante ecografía en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en estadio 5 en programa de Hemodiálisis en Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”

8 ESTUDIO

8.1 AREA

8.2 DISEÑO

8.3 UNIVERSO

El presente trabajo se puede catalogar como un estudio observacional de corte transversal. El universo incluye a todos los pacientes que se encuentren integrados al programa de Hemodiálisis del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” corroborados con el censo de pacientes integrados a dicho programa hasta el mes de Octubre del 2014 y que tengan una permanencia de más de tres meses en dicho programa .

9 MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue transversal y se llevó a cabo en Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”. Se realizó en base al censo de pacientes en hemodiálisis, en el periodo de hasta Octubre del 2014, durante el cual se invitó a participar de forma consecutiva a los pacientes que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: ser portadores de ERC estadio 5 en tratamiento sustitutivo de la función renal hemodiálisis con una permanencia mínima de tres meses en dicho programa. Se descartaron pacientes que cursaban con lesión renal aguda y ERC agudizada que requirieron apoyo dialítico de urgencia. Todos ellos manifestaron su consentimiento y aprobación para participar en el estudio. La información y datos tales como, identificación, edad, género, causa y años de enfermedad renal, tiempo en hemodiálisis, antecedentes cardiovasculares previos, exámenes de laboratorio y resultados ecográficos, se recogieron en una hoja de protocolo diseñada para tal fin.

Mediciones antropométricas

Para la medición de la talla y peso se colocó al sujeto de espaldas a la báscula (Health o meter P rofessional, I L U SA) ha ciendo c ontacto c on el es tadímetro (colocado verticalmente) c on la vista fija al frente en un pl ano h orizontal, los pies formando ligeramente una “V”, y con los talones entreabiertos; se deslizó la parte superior del es tadímetro y al m omento de t ocar la parte superior más prominente de la cabeza se tomó la lectura de la talla; la medición del peso se realizó en la misma posición sin hacer movimiento alguno. El índice de masa corporal (IMC) se calculó: peso total en kg/talla² en m (kg/m²).

Toma de muestras

A cada paciente, previo inicio de sesión de hemodiálisis, se le tomó una muestra sanguínea para hematología y química; las cuales fueron almacenadas en frío y posteriormente, centrifugadas durante 15 minutos y posteriormente procesadas.

Ultrasonido doppler carotideo

Los estudios de ultrasonido doppler se realizaron con equipo de ecografía digital marca LOGIQ modelo Voluson, con un transductor lineal multifrecuencia de 7,5 MHz, utilizando el modo B y se procesaron los datos a través del software THI® 2,0 incluido en el equipo. Se citó a cada paciente en día diferente a sesión de hemodiálisis y se realizó doppler carotideo por Médico de Imagenología, luego de un período de 15 minutos de descanso, con enfoque transversal de ambas carótidas recorriendo toda su extensión desde origen hasta bifurcación incluyendo bulbo y carótidas interna y externa a fin de visualizar orientación anatómica, ángulo de bifurcación, espesor parietal, presencia de placas y estructuras circundantes. Tomado como zona de interés medidas del espesor íntima-media a 0, 5, 1 y 2 cm por debajo del bulbo carotideo, se obtuvieron imágenes longitudinales por abordaje anterior, lateral y

posterior, con aplicación de doppler color. Se registra la presencia de placas, localización, grado de obstrucción, significado hemodinámico así como su morfología clasificándolas en duras (calcificadas), blanda y combinada. Se almacena todo el estudio en forma digital para su ulterior análisis.

9.1 Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico de ERC estadio 5, con tratamiento sustitutivo de la función renal en hemodiálisis con una permanencia mínima de tres meses en el programa. Con autorización previa mediante consentimiento informado.

9.2 Criterios de Exclusión

Lesión renal aguda

ERC agudizada que requirieron apoyo dialítico de urgencia.

9.3 Criterios de Eliminación

Pacientes que no acudan a su cita médica para ultrasonido carotideo

9.4 Descripción y tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra son los pacientes pertenecientes al censo de programa de Hemodiálisis hasta el mes de Octubre del 2014 del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”

10 OPERACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo	Definición Operacional	Escala de Medición	Calificación
Sexo	Contexto	Características genotípicas del	Cualitativa nominal	Masculino Femenino

		individuo, r elativas a s u papel reproductivo		
Edad	Contexto	Tiempo transcurrido des de la f echa de nacimiento hasta la de l a realización del estudio	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Tiempo De Estancia en Hemodiálisis	Contexto	Definida c omo el tiempo que ha permanecido c on terapia s ustitutiva de l a función renal mediante hemodiálisis	Cuantitativa Continua	Medida en meses en programa de hemodiálisis.
ERC	Contexto	Clasificación de l a insuficiencia renal crónica de acuerdo a l a depur ación de creatinina.	Cuantitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • KDIGO 1 • KDIGO 2 • KDIGO 3 • KDIGO 4 • KDIGO 5
Tiempo de evolución del padecimiento	Contexto	Tiempo transcurrido des de el m omento del diagnóstico has ta el m omento de l a realización del estudio, m edido en meses.	Cuantitativa continua	Años

Índice de Masa Corporal	Contexto	Relación de magnitud entre el peso y la talla de un individuo, expresada como razón. En personas adultas = peso (kg) / talla (m ²) valores referidos según la Organización Mundial de la Salud	Cualitativa ordinal	Bajo peso: <18.5 • Normal: 18.5 – 24.9 • Sobrepeso: 25 – 29.9 • Obesidad I: 30 – 34.9 • Obesidad II: 35 – 39.9 • Obesidad III: ≥40
Peso	Contexto	Medido en kg	Cuantitativa continua	Específico
Talla	Contexto	Medido en Centímetros	Cuantitativa continua	Específico
Nitrógeno ureico sérico	Contexto	Determinación de BUN nitrógeno ureico en suero, medido en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Urea sérica	Contexto	Determinación de urea en suero, medida en mg/dL	Cuantitativa continua	Específico
Creatinina sérica	Contexto	Determinación de potasio en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Calcio sérico	Contexto	Determinación de	Cuantitativa	Específico

		calcio en suero, medida en mg/dl	continua	
Fósforo sérico	Contexto	Determinación de fosfato en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
PCR	Contexto	Determinación de PCR en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Albumina	Contexto	Determinación de fosfato en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Hemoglobina	Contexto	Determinación de Albumina en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Ácido úrico	Contexto	Determinación de Ácido úrico en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Colesterol	Contexto	Determinación de colesterol en suero, medida en mg/dl	Cuantitativa continua	Específico
Paratohormona	Contexto	Determinación de Paratohormona en suero, medida en pg/dl	Cuantitativa continua Escala de razón	Específico
Espesor íntima-media carotideo.	Contexto	En la arteria carótida común normal el espesor	Cuantitativa continua	Específico

		de las capas interna y media (Complejo Íntima-Media) tiene valores inferiores de 0.8 mm		
Calcificaciones vasculares.	Contexto	Imágenes hiperecogénicas con sombra acústica posterior en la pared del vaso	Cualitativa nominal	Específico
Placa de ateroma	Contexto	Engrosamiento parietal focal mayor de 1,3 mm que protruye en el lumen o a lo menos 50% mayor respecto al espesor de la pared circundante.	Cualitativa nominal	Específico
Antecedentes cardiovasculares	Contexto	Enfermedad vascular cerebral isquémica el infarto agudo al miocardio, trombosis venosa profunda	Cualitativa nominal	Específico

10.1 Plan estadístico

Se utilizará un instrumento de recolección de datos que contenga los campos necesarios para la captura de los datos antropológicos, antecedentes clínicos y parámetros bioquímicos que comprendan cada una de las variables (Ver Anexos).

10.2 Plan de Análisis

10.2.1 Descriptiva

10.2.2 Inferencial

Se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión en las variables continuas, en las nominales las frecuencias y proporciones. Para evaluar el tipo de distribución de las variables continuas se utilizaron las pruebas de sesgo, curtosis y Kolmogorov-Smirnov. Como medidas de asociación se obtuvieron los coeficientes de Spearman y Pearson entre variables ordinales y continuas respectivamente. Para comparar los grupos de variables categóricas se usaron como pruebas de hipótesis la χ^2 y la prueba exacta de Fisher según el tipo de distribución; t de Student o la U de Mann-Whitney para comparar 2 grupos de datos cuantitativos. El nivel de significancia se consideró <0.05 (dos colas). Se usó el paquete estadístico SPSS versión 19.

10.3 Consideraciones éticas y legales

Se mantiene el apego a las normas éticas que dicta la adecuada praxis médica durante la realización de este estudio clínico. Para la realización de la

toma de muestra se solicitó la firma del consentimiento informado por parte del paciente y el investigador, respetando su decisión de integrarse al estudio.

Para las medidas de bioseguridad se garantiza que la toma de muestra se realiza por personal médico y de enfermería capacitados para la toma de muestra, con equipo específico para llevarlo a cabo, y siguiendo normas de asepsia y antisepsia.

Realización de ecografía carotídea por Médico radiólogo capacitado de servicio de Imagenología. Los datos obtenidos fueron manejados de forma confidencial, salvo el caso en que se encontraran alteraciones que comprometieran el estado de salud del paciente, en cuyo caso se informó a médico responsable del programa de hemodiálisis, quien se encargaría de realizar las intervenciones terapéuticas que consideraran apropiadas. Los productos biológicos de desecho y material punzocortante fueron tratados de acuerdo a las normas de manejo de residuos biológicos aplicables a nivel nacional.

11 RECOLECCION DE DATOS

11.1 Recursos financieros

Se utilizó el material médico disponible en el servicio de Medicina Interna en área de hemodiálisis contemplado el plan de costos rutinarios del hospital.

El costo derivado de l procesamiento de muestras sanguíneas y estudio de imagen fue absorbido por el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, con aprobación del jefe del Laboratorio Clínico.

El costo de material diverso de apoyo para la facilitación del estudio fue pagado por el investigador titular del presente protocolo.

11.2 Recursos Humanos

Dr. Mario Antonio Rojas Díaz, Jefe de Servicio de Medicina Interna

Dr. Héctor Infante Sierra Coordinador del proyecto de investigación

Dra. Claudia Pérez Duran Nefróloga responsable de Unidad de Hemodiálisis

Dr. Hernández Chavolla Jefe de Servicio de Imagenología

Dra. Raquel Guadarrama Médico Residente cuarto año de Imagenología

Dr. Héctor Téllez asesor del proyecto de investigación

Médicos adscritos, médicos residentes y personal de enfermería de Hemodiálisis y de Laboratorio del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, quienes serán los encargados de la toma de muestra y recolección de datos de los pacientes del programa Hemodiálisis.

11.3 Recursos Materiales

500 hojas blancas tamaño carta

- 200 vacutainer para toma de muestra.
- 200 tubos de tapa morada para química sanguínea
- Cubre bocas, batas y guantes estériles
- Torundas con alcohol

- Equipo de ecografía digital marca LOGIQ modelo Voluson, con un transductor lineal de 7,5 MHz, utilizando el modo B y se procesaron los datos a través del software THI® 2,0 incluido en el equipo.

11.4 Recursos Físicos

Se realizara en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez” en el área de Hemodiálisis a todos aquellos pacientes que se encuentran en el programa de hasta el 31 de Octubre del 2014. Área destinada al programa de Hemodiálisis del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, ubicado en el tercer piso.

11.5 Aspectos Logísticos

- Se realizara la toma de muestras a todos los pacientes pertenecientes al grupo de hemodiálisis en el periodo comprendido de 3 meses.
- Se solicitarán estudios de laboratorio (química sanguínea y ácido úrico) cuando acudan a sesión programada.

El paciente será egresado del servicio al término de la toma de muestra y estudio de imagen (ecografía de carótidas) se podrá egresar para continuar con sus sesiones programadas.

11.5.1 Etapas del Estudio

11.5.2 Cronograma

MES	ACTIVIDAD
Agosto	Redacción de la pregunta a investigar Se realizará la búsqueda bibliográfica del tema a investigar
Septiembre	Redacción del marco teórico, conceptual y de referencia
Octubre	Redacción de objetivos, criterios de inclusión, exclusión. Elaboración de censo de pacientes en el programa de hemodiálisis
Noviembre	Elaboración de carta de consentimiento informado e instrumento de medición
Diciembre	Se hará la revisión del protocolo de investigación y ajustes al mismo.
Enero	Presentación del protocolo con el comité de ética Firma de consentimiento informado Toma de muestras a los pacientes de Hemodiálisis Citas para realización de ultrasonido doppler carotideo
Febrero	Toma de muestras a los pacientes de Hemodiálisis Citas para realización de ultrasonido doppler carotideo
Marzo-Abril	Recolección de datos y análisis
Mayo	Se realizará el análisis de los resultados, las conclusiones y la discusión, finalizando así el estudio.

	Elaboración de informe
Junio	Entrega de tesis

12 ANALISIS DE RESULTADOS

Durante el año 2014 en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, los pacientes en el programa de Hemodiálisis elegibles fueron 83, se eliminaron 24 de los cuales cuatro fallecieron por complicaciones no relacionadas con el estudio y 20 pacientes no acudieron a la realización de doppler carotideo. Incluyendo así un total de 59 pacientes para el estudio. Fueron incluidas 23 mujeres (39%) y 36 hombres (61%), la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 43.46 ± 14.6 años, peso 63.16 ± 15.15 Kg, talla 1.59 ± 0.11 , índice de masa corporal $24.89 \pm$ kg / m², años de enfermedad renal (estadio 5) 3.7 ± 3.34 años. Las principales causas de enfermedad renal fueron: diabetes mellitus 42.4% (25), hipertensión arterial sistémica en 33 (55%), enfermedades obstructivas 2 (3.4%), enfermedad hipertensiva del embarazo 3 (13%), glomerulonefritis 1 (2%), enfermedad renal quística 3 (5%), hipertrofia prostática benigna 1 (11.1%), 8 (88.9%) por hipoplasia renal, ninguno refirió lupus eritematoso sistémico y 10 (16.9%) desconocían la causa de enfermedad renal. Dentro de los antecedentes cardiovasculares previos 4 pacientes (7%) refirieron evento vascular cerebral, ninguno refirió Infarto agudo al miocardio ni trombosis venosa profunda.

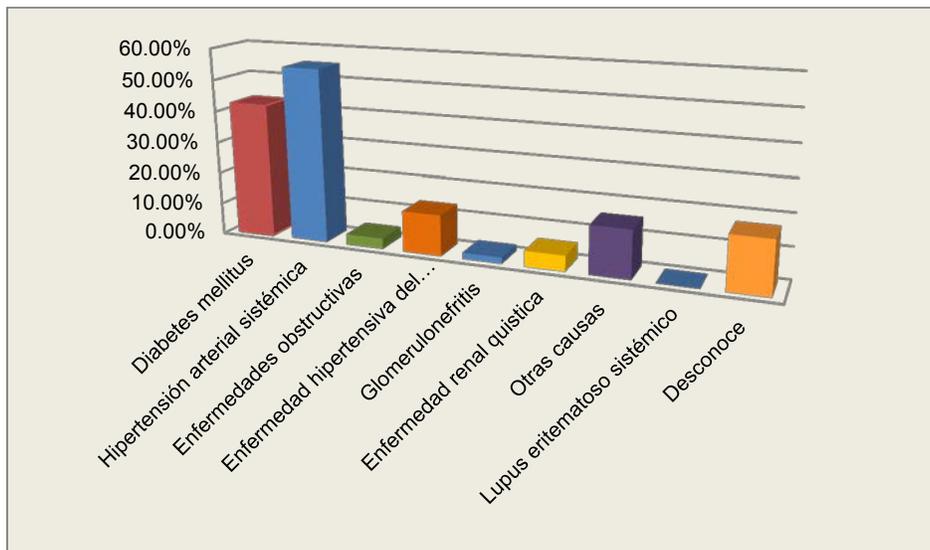


Figura 1. Se muestra el porcentaje de causas de enfermedad renal en la población estudiada

Paraclínicos de los pacientes

Variable n=59	Unidades	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar.
Creatinina	mg/dl	3.60	24.00	14.86	4.331
Nitrógeno ureico en sangre	mg/dl	16	157	96.68	25.537
Urea	mg/dl	34.00	335.00	205.8	55.22
Calcio	mg/dl	6.5	10.5	8.203	.5962
Calcio corregido	mg/dl	6.6	11.9	8.610	.9570
Fosforo	mg/dl	2.2	11.0	6.354	2.1669
Paratohormona	pg/dl	10	1843	440.56	404.76

Albumina	mg/dl	2.0	6.0	3.529	.5872
Hemoglobina	g/dl	4.1	12.8	7.795	1.9963
Ácido úrico	mg/dl	4.4	10.5	7.447	1.5201
Colesterol total	mg/dl	79	222	140.34	29.705
Triglicéridos	mg/dl	128	307	232.4	142.75
PCR	mg/dl	0.5	20.0	1.949	2.9850
IMT-CA derecho	mm	0.6	0.8	0.712	0.187
IMT-CA izquierdo	mm	0.6	0.8	0.731	0.182

Tabla 1. Resultados de laboratorios de los pacientes.

En cuanto al espesor íntima medio carotideo (IMT-CA)

Se reportó menor a 0.8 mm en 22 pacientes, 12 de estos masculinos y 5 mujeres.



Figura 2. Frecuencia de IMT-CA elevado por género.

Aterosclerosis y calcificaciones vasculares

Se reportó aterosclerosis en 31 pacientes representando el 52.5% de la muestra y 13 (22%) con calcificaciones vasculares; 12 (39%) de ellos masculinos. De la población estudiada con aterosclerosis, 22 eran hipertensos y mostraron una asociación significativa ($p=0.014$); 15 diabéticos, 1 con enfermedad obstructiva, 2 con enfermedad hipertensiva del embarazo y 1 con enfermedad renal crónica. Los cuatro pacientes que habían padecido un evento vascular cerebral tenían aterosclerosis, encontrándose una relación estadísticamente significativa ($p=0.049$), 2 de ellos con calcificaciones.

De los 13 pacientes analizados que presentaron calcificaciones, 6 padecían diabetes mellitus, 8 con hipertensión arterial sistémica, 2 desconocían la causa de la enfermedad renal. Los pacientes con calcificaciones vasculares mostraron una asociación con la elevación del espesor intima-media del CA izquierdo $p=0.007$ ($p<0.05$). Al comparar los promedios de los exámenes de laboratorio entre los pacientes con aterosclerosis y calcificaciones vasculares no se evidenció asociación para ninguna de las variables analizadas.

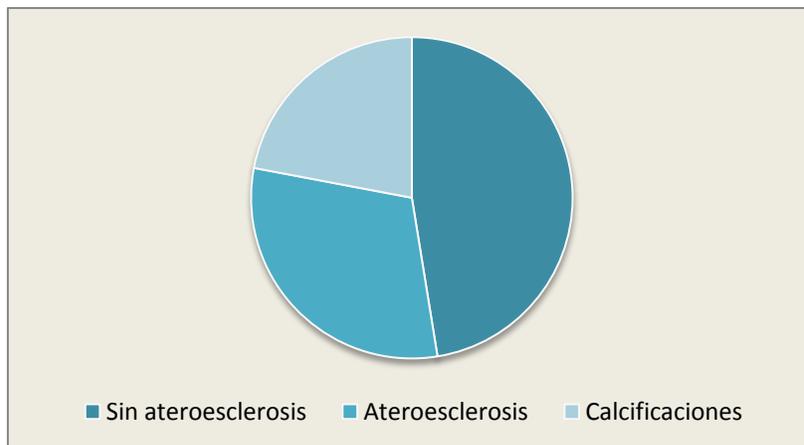


Figura 3. Se muestra el porcentaje de aterosclerosis y calcificaciones de enfermedad renal en la población estudiada.

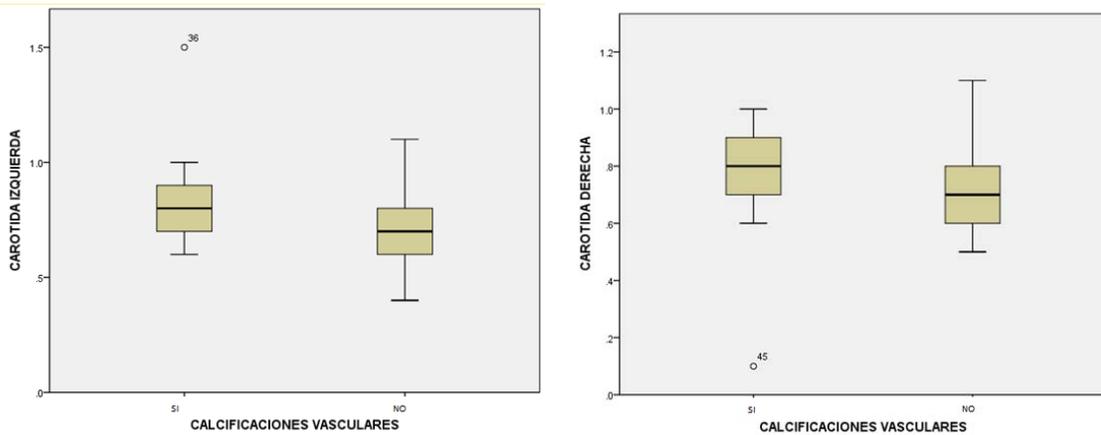


Figura 4. Distribución de pacientes según espesor íntima-media c arotideo y calcificaciones vasculares

Ácido úrico y Engrosamiento del complejo intima medio carotideo

Los pacientes que reportaban a teroesclerosis mostraron una media de ácido úrico de 7.3 ± 1.2 mg/dl; el evados en 35 (59.3%). Por medio de regresión lineal simple se refiere que por cada 0.037 mg/dL de ácido úrico se incrementa 1 mm del IMT-CA izquierdo y por cada 0.023 mg/dL el IMT-CA derecho.

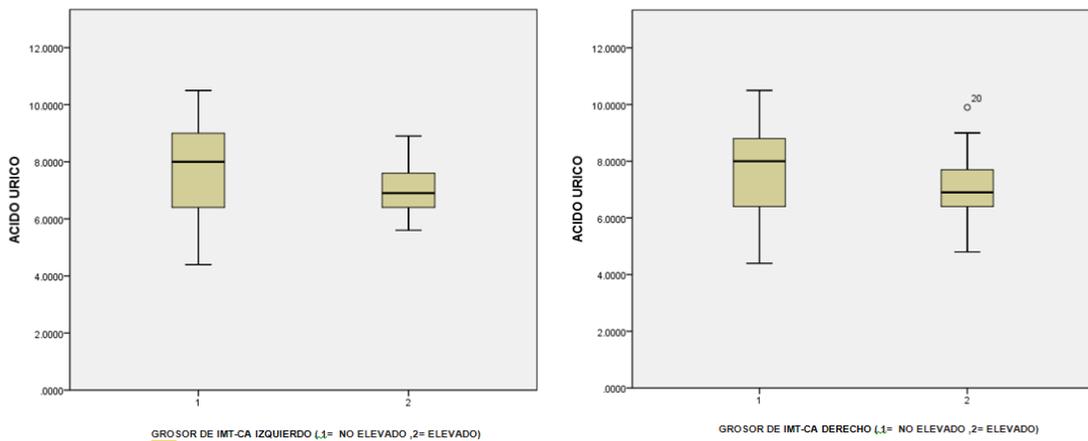


Figura 5. Distribución de pacientes con Espesor del complejo intima medio carotideo derecho y niveles de ácido úrico.

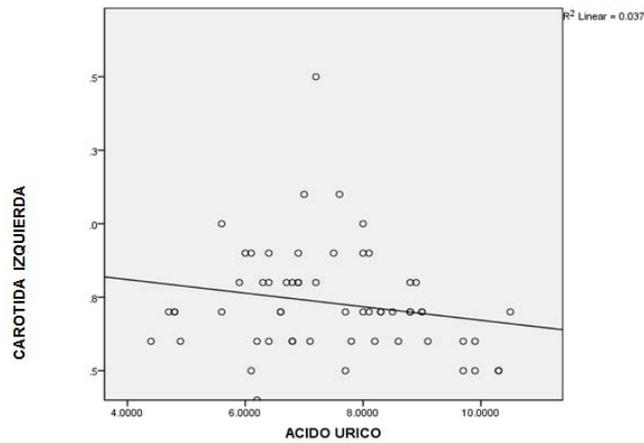


Figura 6. Correlación entre el espesor del complejo íntima medio carotídeo izquierdo y niveles de ácido úrico.

Calcificaciones vasculares y niveles de ácido úrico

Nuestros pacientes con calcificaciones mostraron una media de ácido úrico de 7.4 ± 1.1 mg/dl y sin calcificaciones media 7.4 ± 1.6 mg/dl.

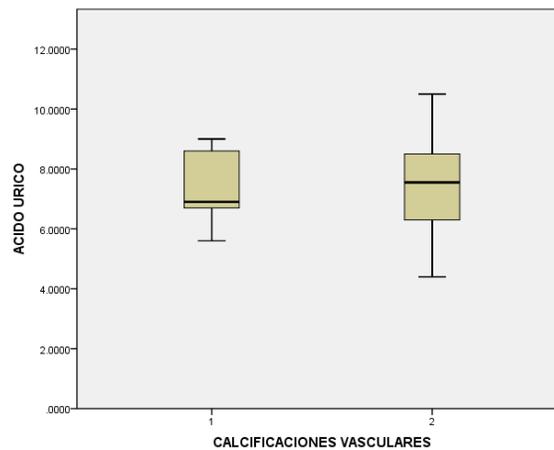


Figura 7. Distribución de pacientes según calcificaciones vasculares (1=si, 2=no) y niveles de ácido úrico.

Edad, Índice de masa corporal y aterosclerosis

Se mostró una correlación positiva entre el espesor IMT-CA de ambas carótidas con la edad, principalmente en carótida izquierda $p=0.03$ ($p<0.05$). Así como, la edad y aterosclerosis $p= .25$ ($p<0.05$).

El espesor IMT-CA de ambas carótidas se correlaciono de manera positiva con el Índice de Masa Corporal, siendo más notorio en carótida izquierda. (R^2 lineal= 0.052 para carótida derecha y R^2 lineal= 0.014 para izquierda).

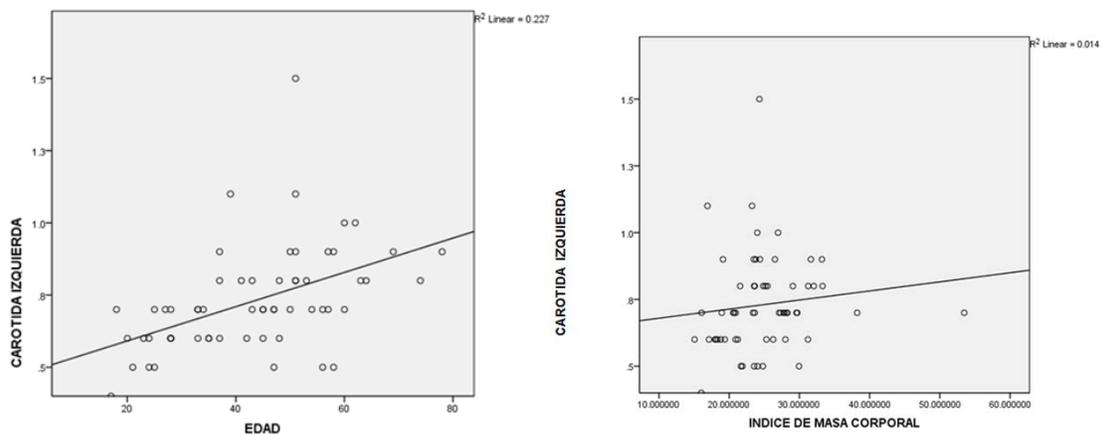


Figura 8. Correlación de edad e índice de Masa corporal con IMT-CA izquierdo

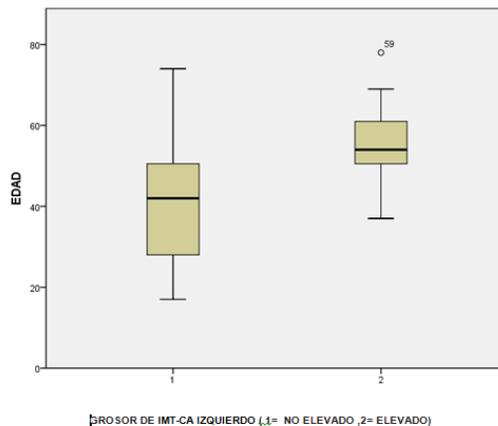


Figura 9. Distribución de la edad y el IMT-CA.

PCR y calcificaciones vasculares

Los pacientes reportaron una media de PCR de 1.9 ± 2.9 mg/dl. Se encontró correlación entre los niveles de PCR y ausencia de calcificaciones vasculares $p= 0.16$ ($p<0.05$). Así mismo se mostró correlación de PCR con engrosamiento de ITM-CA tanto derecho ($p= 0.003$) como izquierdo ($p= 0.00$) estadísticamente significativo ($p<0.05$).

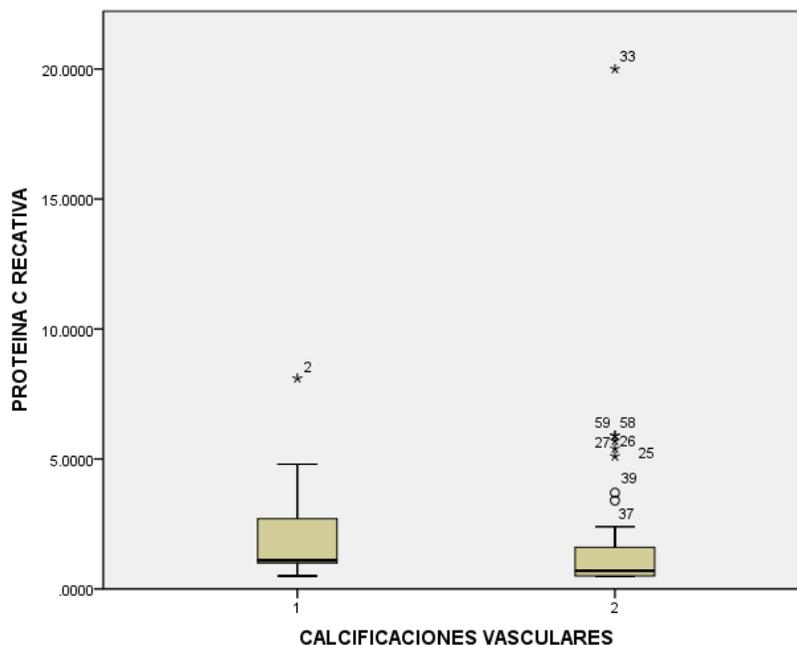


Figura 10. Distribución de PCR y Calcificaciones vasculares (1=si, 2=no).

Calcio, fosforo y hormona paratiroidea

La media de fosforo fue de 6.354 mg/dl, hormona paratiroidea 440.56 pg/dl, calcio 8.61 mg/dl. Se encontró mayor elevación de paratohormona en los pacientes diabéticos en relación al resto de la población $p=0.24$ ($p<0.05$).

13 DISCUSIÓN

Si bien, al ser un estudio descriptivo con una sola determinación de niveles de ácido úrico en los pacientes de hemodiálisis del Hospital de Especialidades “Dr. Belisario Domínguez”, no permitió determinar una relación directa de causalidad, entre los niveles de ácido úrico y el espesor del complejo íntima medio carotideo como indicador de aterosclerosis. Sin embargo por medio de correlación lineal simple permitió definir la magnitud del problema de aterosclerosis y calcificaciones vasculares en la población estudiada. Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la enfermedad cardiovascular está relacionada con un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes con ERC. La estrecha relación entre la ERC y la afección cardiovascular se ha comprobado en la población general principalmente en hipertensos, enfermedad cardiovascular preexistente o insuficiencia cardiaca establecida o tras infarto de miocardio así como en pacientes nefróticas y con microalbuminuria (2). Como se ha comentado en este grupo de pacientes, los eventos cardiovasculares son la causa más común de muerte, ya que dichos eventos ocurren más frecuentemente en los pacientes diálizados en comparación con la población no urémica. Esta investigación reveló que los pacientes con ERC en tratamiento hemodiálisis presentan mayor incidencia tanto de aterosclerosis como de calcificaciones vasculares, siendo mayor en los pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, así como en pacientes con antecedentes de evento vascular cerebral como lo refiere la literatura.

Acorde con los resultados de otras investigaciones, los hallazgos del presente estudio muestran correlación entre la presencia de calcificaciones vasculares y aumento en el espesor íntima-media en enfermos renales bajo un régimen de tratamiento diálítico. Luis D’Marco y colaboradores en el 2012, realizaron ecografía a 50 pacientes en diálisis peritoneal encontrando calcificaciones en

56% de los pacientes; 46% tuvo criterios ecográficos para aterosclerosis con un promedio general de $0,89 \text{ mm} \pm 0,28$ y observaron que los eventos cardiovasculares adversos predominaron en los pacientes con aterosclerosis y CV ($p=0,01$), demostrando que un incremento en los niveles de ácido úrico por encima de 6 mg/L está relacionado con mayor riesgo de presentar calcificaciones y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con ERC. Otros autores como Blacher y colaboradores observaron un aumento en la frecuencia de aterosclerosis en pacientes con ERC estadio 5 cuando los compararon con la población no urémica. Si bien en nuestro estudio no fue estadísticamente significativo el grupo de pacientes con calcificaciones mostró niveles de urea más elevados que el grupo libre de calcificaciones.

Las calcificaciones de la íntima se relacionan con procesos ateroscleróticos avanzados ligadas con depósitos de colesterol, se ha visto que se ve afectado por ciertas situaciones inflamatorias crónicas involucrando cierta disfunción endotelial como lo es la enfermedad renal; en el presente estudio se tomó el ácido úrico como marcador de daño endotelial, sin embargo no se pudo establecer si este actuó como proinflamatorio o es resultado de un proceso inflamación endotelial. Se sabe que la disminución de la excreción renal de ácido úrico es el principal mecanismo fisiopatológico que conlleva a niveles altos de concentración en sangre, sin embargo en investigaciones experimentales realizadas en animales, el ácido oxónico inducido por hiperuricemia produce hipertrofia glomerular, esclerosis arteriolar afrente lo que altera la respuesta autorreguladora, dando lugar a la hipertensión glomerular y obliteración de la luz inducida por el engrosamiento de la pared vascular, lo que conduce a hipoperfusión renal grave. El contacto del ácido úrico con las células endoteliales del músculo liso vascular ocasionando inhibición local de los niveles de óxido nítrico, provocando proliferación de células vasculares del músculo liso, y la estimulación de mediadores vasoactivos e inflamatorios, como infiltración de macrófagos en células del

tejido renal provocando inflamación, es trófico y probablemente disfunción endotelial.

A pesar de que la PCR es un marcador inespecífico de inflamación, se ha visto que favorece el desarrollo de disfunción endotelial, al reducir la producción de óxido nítrico, favoreciendo un estado inflamatorio y siendo un predictor de riesgo cardiovascular (20), como lo obtenido en esta investigación en donde se encontró que los pacientes con calcificaciones vasculares y con engrosamiento de ITM-CA tanto derecho como izquierdo mostraban niveles más elevados de PCR.

La presencia de aterosclerosis medida por el espesor íntima-media fue superior en pacientes urémicos evidenciando la estrecha relación entre el estado urémico y el daño vascular, mostrando clara afectación sobre el género masculino, índice de masa corporal y edad. El aumento del Índice de Masa Corporal se correlaciona con el incremento de espesor en la carótida izquierda, como lo menciona la literatura. Se evidenció que el grupo de mayor riesgo para presentar calcificaciones y aterosclerosis es en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus. Los pacientes con calcificaciones vasculares mostraron una asociación con la elevación del espesor ITM-CA, no así con los niveles de ácido úrico, por lo cual quedaría por determinar el rol del ácido úrico en la fisiopatología de las calcificaciones vasculares en este tipo de población. Si bien la media del fósforo no se reportó elevado en nuestros pacientes, se observó que los pacientes con calcificaciones reportaron niveles más elevados de fósforo y paratohormona que los pacientes sin calcificaciones. En este estudio no se encontró asociación significativa cuando se compararon los niveles de calcio, fósforo y hormona paratiroidea con la presencia de calcificaciones, sin embargo se encontró mayor elevación de Paratohormona en pacientes diabéticos que en el resto de la población. Es de suma importancia mencionar que las calcificaciones a este nivel involucran el depósito de calcio, fósforo e hiperparatiroidismo secundario, provocando daño en la distensibilidad

de los vasos y la formación de vesículas con matriz con microcristales y parece también estar asociados a mayor mortalidad. En particular, las concentraciones elevadas de fósforo se asocian con calcificaciones ectópicas y mayor riesgo de calcifilaxis. (27) (30) (20)

15 CONCLUSIONES

Esta investigación reveló que los pacientes con ERC en tratamiento hemodiálisis presentan mayor incidencia tanto de aterosclerosis como de calcificaciones vasculares, como lo refiere la literatura, siendo mayor en diabéticos e hipertensos. Finalmente, esta investigación demostró que más de la mitad de nuestros pacientes reportan tanto aterosclerosis como niveles de ácido úrico elevado. Contradictoriamente a otros estudios, no se observó asociación entre la concentración de ácido úrico y aterosclerosis; sin embargo, algunos autores han reportado resultados similares. Si bien se establece que esta población tiene mayor riesgo de presentar calcificaciones y eventos cardiovasculares adversos se necesitan estudios prospectivos a largo plazo y con mayor número de pacientes dirigidos a evaluar el rol de la hiperuricemia en la etiopatogenia de las calcificaciones vasculares, aterosclerosis así como su relación con la ERC y eventos cardiovasculares. Con la finalidad de tratar de incidir sobre la mortalidad cardiovascular en este tipo de pacientes.

16 BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global atlas report on noncommunicable diseases 2010. Genova : s.n., 2011. Global .
2. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos. Maqueda, González. 2008:8, Revista Española de Cardiología, págs. 10-21.

3. El IMSS en cifras : La mortalidad de la Población de Echohabitantes . - Cantón, S.Fernandez. 353-364, México : IMSS, 2004, Vol. 42.
4. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. . Niskanen LK, Laaksanen. 2004, Archivos Medicina Interna, págs. 164 : 1546-51.
5. Cardiac troponin I and beta 2 microglobulin as risk factors for early -onset atherosclerosis in patients on haemodialysis. Sezer, Aysegul Zurutdal Sir en. 2005, Nephrology, págs. 453-548.
6. Paul.McDicken., Allan. Ecografía doppler Clínica. Segunda. s.l. : Elsevier, 2012. págs. 48,49.
7. World Health Organization. Global atlas on cardiovascular and control disease prevent. Genova : WHO, 2011. Global.
8. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers, Loncar D. s.l. : PLoS Med , 2006, PLoS Med , pág. 3(11) 442.
9. Chronic kidney disease epidemic: cost and health care. Zhang L, Wang H. 2009, Semin Nephrol, págs. 29(5): 483-486.
10. Is living kidney donation the answer. Klarenbach S, Barnieh L. 2009, Semin Nephrol, págs. 29(5) 533-538.
11. Prevalence of Chronic kidney disease in an urban Mexican population. Amato D , Álvarez C, Lirones M,Rodríguez E ,et al . 68, Ciudad de México : Kidney International, 2005, págs. S11-7.
12. Peritoneal Dialysis in Latin America, chronic kidney disease and dialysis in Mexico. Paniagua R, Ramos A,Fabian R,Lagunas J, Amato D. 27, Mexico City : Peritoneal Dialysis International, 2007, págs. 405-409.
13. Burden of chronic kidney disease: an. A vodele, Alebiosu. 2010, Adv Chronic Kidney Disease, págs. 215-224.
14. Race, gender, and socioeconomic disparities. Norris, Nissenson. 2008, J Am Soc Nephrology, págs. 1261-1279.
15. Evaluación de los riesgos considerados en el programa de administración de riesgos institucionales. IMSS. México D -F : Dirección de Finanzas IMSS, 2007, págs. 39-44.

16. Una estimación indirecta de las desigualdades. Franco-Marina. 2011, Salud pública de México, pág. 53.
17. Jurgen Floege, Richard J. Johnson, John Feehally. Comprehensive Clinical Nephrology. fourth edition. St. Louis Missouri : Elsevier Saunders, 2010. Vol. 1.
18. Atherosclerosis in haemodialysis patients without significant comorbidities :Determinants of progression. Zumrutdal, A ysegul. 2006, Nephrology, págs. 489-493.
19. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long term dialysis. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. 1988, N Engl J Med , págs. 339:799-805.
20. Acido úrico, aterosclerosis y calcificaciones. Luis D'Marco, Irene García. 2012, Investigación Clínica, págs. 53(1) 52-59.
21. Hypertension and hyperuricemia. Jiménez, Torres. 2002, Vol19.Num 06.
22. The association between serum uric acid level and coronary artery disease. Deveci, Sinan. 2010, International Journal of Clinical Practice, págs. 900-907.
23. Enfermedad cardiovascular en pacientes con estadios 4 y 5 de ERC en diálisis Crónica . Goicochea. Vol 4. suplemento 242004, NEFROLOGIA , págs. 13-18.
24. Inflammation in end stage renal disease : the hidden enemy. Stenvinkel. 2006, Nephrology, págs. 36-41.
25. El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. Chain.Luciardi. 2012, Federación Argentina de Cardiología .
26. Diagnóstico no invasivo de la aterosclerosis subclínica riesgo cardiovascular. Pedro, Patriitti Jose. 2009, Arc Med Interna, págs. 1:03-10.
27. Uric acid and cardiovascular risk. Feig DI, Kang DH. 2008, N Engl J -Med, págs. 359:1881-21.
28. Uric acid endothelial dysfunction in Essential Hypertension. Carmine Zocali, Maio Rafeaele. 2006, American Society of Nephrology, págs. 1466-1471.

29. Association of serum uric acid with all cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort . WOH monitoring Trends and Determinants in cardiovascular Diseases. AD, Liese. 1999, Epidemiology, págs. 391-7.
30. Serum uric acid as a harbinger of metabolic outcome in subjects with impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. . Lindstrom, Niskanen. 2006, Diabetes Care, págs. 29: 709-11.
31. For the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. L., Leeuw PW. Thijs. 2002, J Am Soc Nephrol, págs. 13:2213-22.
32. Serum Uric Acid and Cardiovascular Mortality. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. . Fang J , Alderman. 2000, M . J AMA, págs. 238:2404-10.
33. Relation of Ventricular Premature Complexes to Heart Failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study). . SK.Simpson., Agarwal. 2012, Am J Cardio, págs. 109:105-9.
34. El IMS Senecifras: La mortalidad de la población de echohabiente. S., Fernández-Cantón. 42, s.l. : Rev Med IMSS, 2004, págs. 353-364.
35. Daugirdas, John T, Blake, Peter G y Ing, Todd S. Handbook of dialysis. fourth edition. Chicago, Illinois : Lippincott Williams and Wilkins, 2007. pág. 349. Vol. 1.
36. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study: design and objectives. . 1989, Am J Epidemiol, págs. 129:687-702.
37. Thyroidal functional disease : and under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. Connie M. Rhee, Gregory A. Brent , Csaba P. Kovesdy et al. 0, Irvine Orange California : Nephrology Dialysis transplantation, 2014, págs. 1-15.
38. Hypothyroidism and mortality among dialysis patients. Connie M. Rhee, Erik K. alexander y Ban, Ishir. 8, Boston Massachusetts : Clinical J Am Soc Nephrol, 2013, Vol. 8, págs. 593-601.

39. Subclinical Hypothyroidism and the risk of coronary artery disease and mortality. Rodondi N, Den Elzen WP, Bauer DC et al. 304, s.l. : JAMA, 2010, págs. 1365-1374.
40. Subclinical Thyroid disease and mortality: An estimate of relative and absolute excess all cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K et al. 159, s.l. : European J Endocrinology, 2008, págs. 832-845.
41. Meta-analysis: Subclinical Thyroid dysfunction and the risk of coronary artery disease and mortality. Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. 148, s.l. : Ann Intern Med, 2008, págs. 832-845.
42. Subclinical Thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5 year follow up: The Japanese and Brazilian thyroid study. Eur J Endocrinol. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS et al. 162, 2010, págs. 569-577.

17 ANEXOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DR. BELISARIO DOMÍNGUEZ

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

RELACIÓN ENTRE NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO, CALCIFICACIONES VASCULARES Y
ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON HEMODIÁLISIS
DE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MÉXICO "DR. BELISARIO
DOMÍNGUEZ".



Fecha: _____ Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Número de expediente _____ Peso ___Kg Talla ___cm Índice de
Masa corporal _____ Años de Enfermedad Renal _____ Fecha de ingreso al programa de hemodiálisis _____

Causa de Enfermedad Renal

- 1) Diabetes Mellitus: Sí () No ()
- 2) Hipertensión Arterial: Sí () No ()
- 3) Enfermedad Hipertensiva del embarazo Sí () No ()
- 4) Lupus Eritematoso Sistémico Sí () No ()
- 5) Glomerulonefritis Sí () No ()
- 6) Obstructiva Sí () No ()
- 7) Enfermedad quística renal Sí () No ()
- 8) Otras causas de Enfermedad Renal : mencione cual _____
- 9) Desconoce causa: Sí () No ()
- 10) Antecedente de Enfermedad vascular cerebral isquémica Sí () No () años _____
- 11) Antecedente de Infarto agudo al miocardio, Sí () No () años _____
- 12) Antecedente de Trombosis venosa profunda Sí () No () años _____

Variable	
Nitrogeno ureico sérico	
Urea sérica	
Creatinina sérica	
Calcio sérico	
Fósforo sérico	
PTH	
Albumina	
Hemoglobina	
Ácido úrico	
Colesterol	
Triglicéridos	
Proteína C reactiva	
Espesor íntima-media carotídea.	
Calcificaciones vasculares.	

Residente Medicina Interna Dra. Barajas Toledo Cintya R3

Jefe de Servicio de Medicina Interna y Profesor titular de Curso de Medicina Interna Dr. Mario A. Rojas Díaz Dr,
Héctor Infante Sierra Profesor Ajunto de Curso de Medicina Interna Dra. Claudia Pérez Duran Nefróloga



SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MEXICO "DR
BELISARIO DOMINGUEZ"
MEDICINA INTERNA
CONSENTIMIENTO INFORMADO



FOLIO _____

México; Distrito Federal, a _____ de _____ de _____

Nombre del estudio : Relación hay entre la presencia de calcificaciones vasculares y aterosclerosis con niveles de ácido úrico en pacientes con ERC en estadio 5 en programa de Hemodiálisis en Hospital de Especialidades de la ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez".

Patrocinador externo: Ninguno

De Acuerdo con la declaración de los principios de la declaración de Helsinki y con la ley general de salud, título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos capítulo 1, disposiciones comunes. Artículos 13 y 14. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán de prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Justificación del estudio: La prevalencia de la ERC en nuestro país es un problema de salud pública. Nuestro Hospital perteneciente a la SSDF es referencia para pacientes con esta patología de base. Se cuenta con una población en Tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiálisis. Estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado que la enfermedad cardiovascular está relacionada con un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes con ERC (ERC). Las complicaciones vasculares son principalmente secundarias a calcificaciones y aterosclerosis. En los últimos años se ha renovado el interés por la asociación entre niveles de ácido úrico y riesgo cardiovascular.

Objetivo del Estudio: Conocer la relación entre la presencia de calcificaciones vasculares (CV) y aterosclerosis, evaluadas mediante ecografía carotídea, con niveles de ácido úrico en pacientes con ERC en estadio 5 en programa de Hemodiálisis en Hospital de Especialidades de la ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez".

Procedimientos: Toma de muestra sanguínea de biometría hemática (hemoglobina y hemoglobina glucosilada) y química de sanguínea (Nitrogeno ureico sérico, urea creatinina, calcio, fósforo sérico, Hormona paratiroidea, albumina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos).

Realización de Ecografía en ambas arterias carótidas medir espesor íntima-media carotídea y valorar presencia de calcificaciones vasculares).

Posibles riesgos y molestias: Riesgos asociados a toma de muestra de sangre periférica, dolor a la punción, formación de hematoma, infección en el sitio de punción, múltiples punciones etc. Dentro de complicaciones por ecografía no existen riesgos mayores en este estudio.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Diagnóstico de calcificaciones vasculares y aterosclerosis y ofrecer tratamiento a los pacientes que resulten con alto riesgo cardiovascular, impactando directamente sobre la calidad de vida de los pacientes en Hemodiálisis del Hospital.

Información sobre resultados de laboratorio: Dirigirse directamente con el investigador principal de proyecto Dra. Cintya Barajas Toledo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México, o con la asesores de tesis: Dr. Mario A. Rojas Díaz Medico Adscrito Medicina Interna HEBD y Dra. Claudia Pérez Duran Nefróloga con su nombre completo y número de folio.

Alternativas de tratamiento: no aplican, pues no se realiza ninguna intervención terapéutica en este estudio

Participación ACEPTO mi participación en este estudio: _____ **RETIRO** mi participación en este estudio: _____

Colección de material biológico (SANGRE PERIFERICA)

SI autorizo que se tome la muestra: _____ **NO** autorizo que se tome la muestra: _____

Realización de Ecografía carotídea **SI** autorizo estudio _____ **NO** autorizo estudio : _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante, o con resultados de este estudio podrá dirigirse a: Investigador Responsable: Investigador principal de proyecto Dra. Cintya Barajas Toledo en el Servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México, o con la asesores de tesis: Dr. Mario A. Rojas Díaz Medico Adscrito Medicina Interna HEBD y Dra. Claudia Pérez Duran Nefróloga. Comisión de Ética o Dirección de Enseñanza del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México; Avenida Tlahuac 4 866 E sq. Z acatlan, Col. San Lorenzo Tazonco, Delegación Iztapalapa, México D.F.

Privacidad y confidencialidad: todos los datos obtenidos en este estudio son completamente confidenciales, y se emplearán con fines diagnósticos únicamente, se encuentran protegidos de acuerdo a los lineamientos de transparencia y acceso a datos personales dictaminados en las leyes federales y locales aplicables.

Testigo 1: Nombre, relación y

firma: _____

El presente consentimiento informado será válido con la firma del sujeto de estudio y un testigo

Nombre completo y firma del sujeto: _____

Nombre completo y firma de quien obtiene el consentimiento: Dra. Cintya Barajas Toledo Testigo 1

:Nombre, relación y firma: _____

El presente consentimiento informado será válido con la firma del sujeto de estudio y un testigo