



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SERVICIO DE NEFROLOGÍA

**“COMPARAR LA EFECTIVIDAD DE LA DIETA VS DIETA MÁS ALOPURINOL EN LA
DISMINUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES EN SUERO DEL ÁCIDO ÚRICO, EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIOS G 3-4.”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

Dr. Valentin Cruz Manuel

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín

NUM DE REGISTRO: HJM 0099/16-R

Cd de México, Julio 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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. MARIA DEL SOCORRO VITAL FLORES

JEFA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

INDICE

RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	26
OBJETIVOS	29
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN	46
CONCLUSIÓN	49
BIBLIOGRAFÍA	50
CONSIDERACIONES ÉTICAS	55

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hiperuricemia se es un factor de riesgo de susceptibilidad, de progresión y de estadio final. Se produce como resultado en el aumento de la producción de ácido úrico, la excreción renal deteriorada de ácido úrico o ambas. Existe asociación entre los niveles de ácido úrico y riesgo cardiovascular o muerte por cualquier causa, hipertensión, insuficiencia cardiaca y resultados adversos de pacientes con insuficiencia cardiaca, riesgo significativo para enfermedad renal crónica, así como progresión de la enfermedad renal crónica. En las guías de práctica clínica no existen recomendaciones definidas para su control. Se conduce este estudio con la finalidad de determinar si la dieta por si sola ayuda a mejorar los niveles séricos de ácido úrico en comparación con la dieta y alopurinol en los pacientes con ERC.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, aleatorizado, longitudinal y comparativo en pacientes de la consulta externa de nefrología, con enfermedad renal crónica G3-4 KDIGO, de 18 a 70 años, en el Hospital Juárez de México. Se realizó un cálculo de muestra en base a estudio previo y utilizando fórmula de diferencia de promedios, fueron seguidos 40 pacientes, divididos en 2 grupos, la intervención para el primer grupo fue dieta y el segundo grupo dieta y alopurinol, se realizó seguimiento nutricional individual de manera quincenal, con determinación de niveles séricos de ácido úrico basales y a los 4 meses, así como medidas antropométricas y presión arterial. El análisis estadístico se llevó a cabo describiendo las variables cuantitativas expresadas como promedio y desviación estándar, las cualitativas como porcentaje, para analizar la diferencia de promedios del ácido úrico basal y al 4° mes con T de Student para muestras no relacionadas, se consideró valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS: En ambos grupos se observa una disminución discreta de ácido úrico, en el grupo de dieta y alopurinol se observa un basal de 7.59 ± 0.69 , y a los 4 meses 7.10 ± 1.28 , en

el grupo de dieta 7.41 ± 0.96 y a los 4 meses 6.92 ± 1.39 , con una disminución de 0.49 mg/dl para ambos grupos, sin significancia estadística ($p= 0.67$). Ambas intervenciones no repercutieron en peso, IMC, TAS, TAD, ni deterioro de la función renal, con resultados similares y sin significancia estadística. Se encontró una correlación inversa baja entre la disminución de TFG y niveles séricos de ácido úrico ($r=-.36$, $p<0.05$), correlación baja entre la TA sistólica y los niveles séricos de ácido úrico ($r=.36$, $p<0.05$), correlación baja entre la TA diastólica y los niveles séricos de ácido úrico ($r=.33$, $p<0.05$). En un subanálisis se encontró mayor disminución de los niveles de ácido úrico en KDIGO G3a que en estadios G3b o G4, sin significancia estadística.

CONCLUSIÓN: El tratamiento con dieta y alopurinol es tan efectiva como la terapia con dieta sola para disminuir los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con enfermedad renal crónica estadios G3 a G4 KDIGO. Se encontró correlación positiva entre ácido úrico, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, así como una correlación negativa entre la tasa de filtración glomerular y los niveles de ácido úrico. La respuesta de ambas terapias es mejor en estadios más tempranos.

2. Marco Teórico.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica es un importante problema de salud pública que puede afectar en sus diferentes estadios a cerca del 10% de la población

Las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Outcomes) 2012 definen la enfermedad renal crónica (independientemente del diagnóstico clínico) como la presencia durante al menos tres meses de: tasa de filtrado glomerular estimado inferior a 60 ml/min/1.73 m²SC o lesión renal, la cual se puede poner de manifiesto a partir de alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas de imagen¹

La prevalencia de la ERC aumenta por el envejecimiento de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo, como la enfermedad cardiovascular, la diabetes, la hipertensión o la obesidad.

El modelo conceptual continuo de la ERC incluye factores de riesgo para cada una de sus fases, que se clasifican en factores de susceptibilidad, iniciadores de progresión y de estadio final. Algunos factores de riesgo pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión.

Diagnóstico de la enfermedad renal crónica

Se recomienda la estimación del FG mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina, edad, sexo y etnia. La ecuación CKD EPI proporciona ventajas adicionales con respecto al MDR-IDMS, dado que presenta mayor exactitud y mayor capacidad predictiva del filtrado glomerular, así como la predicción de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC.

Evaluación de la lesión renal

Albuminuria

La albuminuria constituye, junto con el filtrado glomerular, la base del diagnóstico y estadiaje de la ERC. La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albumina en la orina, de forma persistente, es un signo de lesión renal y de daño sistémico. Se relaciona con la progresión de lesión renal, pronóstico renal y mortalidad, independiente del filtrado glomerular y otros factores.

El cociente albumina/creatinina (ACR) en la primera orina de la mañana, es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC secundaria a DM, HTA o enfermedad glomerular.

La presencia en el sedimento urinario de hematuria y/o leucocituria durante más de tres meses, puede ser también indicio de ERC.

La ecografía permite identificar anomalías estructurales que indican la presencia de daño renal.

KDIGO ha establecido una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de la TFG y albuminuria. Contempla una división de seis categorías de riesgo en función de la TFG (G1-G5) que se complementan en tres categorías de riesgo según concentración de CAC: A1 para valores óptimos o normales altos (<30 mg/g o 3 mg/mmol; A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol; y A3 para valores muy aumentados (>300 mg/g o > 30 mg/mmol).

Definición de progresión de la ERC

La tasa media de disminución anual del FG es muy variable, siendo mayor en pacientes con proteinuria importante, DM o HTA.

La tasa de progresión renal normal es de 0.7 a 1 ml/min/1.73 m²SC año a partir de los 40 años.

Se puede considerar que un paciente presenta progresión renal con el descenso del FG >5ml/min/ año o >10 ml/min en cinco años.

La progresión se define en base a progresión a una categoría superior o más grave de deterioro en la función renal o de albuminuria. Porcentaje de cambio respecto a la situación basal (>25% de deterioro del FG) o más del 50% de incremento en el cociente A/C

Los factores predictores de progresión de la enfermedad renal crónica son: proteinuria, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, obesidad, raza negra, tratamiento crónico con AINE, obstrucción del tracto urinario.

Actitudes, estilo de vida y tratamiento

Ejercicio físico: Se recomienda realizar 30 a 60 minutos de ejercicio moderado de 4 a 7 días por semana.

ERC 4-5 recomendaciones dietéticas sobre el sodio, fosforo, potasio y proteínas: La restricción proteica retrasa la progresión de la ERC y debería empezar a aplicarse cuando el FG cae por debajo de 30 ml/min, salvo en casos de proteinuria e hiperfiltración en cuyo caso debe instaurarse mucho antes. Debe ajustarse el contenido en proteínas a 0.8 g/kg/día (50% PAVB) pero con alto contenido calórico con base en grasas mono y poliinsaturadas e hidratos de carbono. El consumo diario de sal ha de ser menor de 6 g (equivalentes a 2.4 g de sodio). La dieta debe completarse con restricción de potasio y fosforo, y aporte de vitamina D.

Hipertensión arterial: En pacientes con ERC y CAC < 30 mg/g, se recomienda un objetivo de control de <140/90. Si el CAC > 30 mg se sugiere un control más estricto con TA < 130/80, tanto en pacientes con diabetes o sin diabetes.

Control glucémico y metabólico en DM: Las guías recomiendan una Hb A1C <7%. El objetivo terapéutico en el paciente con ERC es un colesterol LDL <70 mg/dl o una reducción del 50% si el objetivo previo no es alcanzable.

Hiperuricemia: Las guías clínicas no recomiendan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, puesto que solo se apoyaría en dos ensayos clínicos aleatorizados ²

La hiperuricemia se define como el aumento de los niveles de ácido úrico por encima de su límite de solubilidad en el plasma, en varones con valores superiores a 7 mg/dl y en mujeres mayores a 6 mg/dl. Se produce como resultado en el aumento de la producción de ácido úrico, la excreción renal deteriorada de ácido úrico o ambas. Se ha descrito un aumento de riesgo cardiovascular con valores de ácido úrico en el límite alto de la normalidad por encima de 5.2 mg/dl.

Metabolismo y Producción

Las purinas realizan funciones importantes en la célula, son los precursores monoméricos de ácidos nucleicos ADN y ARN, contribuyen a modular el metabolismo y transducción de señales, son componentes estructurales de algunas coenzimas, función de plaquetas, músculos, así como en la neurotransmisión. Todas las células requieren una cantidad equilibrada de purinas para el crecimiento, la proliferación y la supervivencia. Las enzimas implicadas en el metabolismo requieren un equilibrio entre su síntesis y degradación. En los humanos el compuesto final del catabolismo de las purinas es el ácido úrico. Todos los demás mamíferos poseen la enzima uricasa, que convierte el ácido úrico en alantoína que se elimina fácilmente a través de la orina³

La producción de ácido úrico es el producto de las purinas exógenas y el metabolismo de las purinas endógenas. Las cantidad de proteínas exógenas varían significativamente con la dieta, las proteínas de origen animal contribuye significativamente a esta. La producción endógena de ácido úrico proviene principalmente del hígado, intestinos, músculo, riñones y endotelio vascular.

El ácido úrico es un compuesto orgánico con peso molecular de 168 Da. Muchas enzimas están implicadas en la conversión de purinas de ácidos nucleicos, adenina y guanina, a ácido úrico. La adenosina monofosfato se convierte en inosina, a través de dos mecanismos, la eliminación de un grupo amino desaminasa para formar inosina monofosfato (IMP), seguido de fosforilación de nucleotidasa para formar inosina o quitando un grupo fosfato por nucleotidasa para formar adenosina, seguido de desaminación para formar inosina. La monofosfato de guanina (GMP) es convertido en guanosina por nucleotidasa. Los nucleosidos, inosina y guanosina se convierten después en hipoxantina y guanina respectivamente, por la purina nucleósido fosforilasa (PNP). La hipoxantina se oxida para formar xantina por la xantina oxidasa (XO), la guanina se desamina para formar guanina xantina por desaminasa. La xantina se oxida de nuevo por la xantina oxidasa para formar el producto final, el ácido úrico⁴

A pH fisiológico el ácido úrico es un ácido débil con un pKa de 5.8. El ácido úrico existe en su mayoría como urato, la sal del ácido úrico. Con el incremento de la concentración de uratos en sangre aumenta la formación de cristales de ácido úrico. El intervalo de referencia de ácido úrico en la sangre es de 1.5 a 6 mg/dl en mujeres y de 2.5 a 7 mg/dl en hombres. La solubilidad del ácido úrico en agua es baja, en los seres humanos la concentración media de ácido úrico en la sangres es cerca del límite de solubilidad (6.8 mg/dl). Cuando el nivel de ácido úrico es mayor a 6.8 mg/dl, los cristales de ácido úrico se forman como urato monosódico.

Absorción y secreción

La producción y el catabolismo de las purinas es relativamente constante entre 300 a 400 mg/día. Los riñones eliminan dos terceras partes, mientras que el tracto gastrointestinal elimina un tercio de la carga de ácido úrico.

La excreción de ácido úrico consiste en un modelo de 4 pasos: filtración glomerular, reabsorción, secreción y reabsorción post secretora, estos 3 últimos ocurren en el túbulo contornado proximal.

Casi todo el ácido úrico se filtra por los glomérulos, mientras que la reabsorción postglomerular y secreción regula la cantidad de excreción de ácido úrico. El túbulo proximal es el sitio de reabsorción de ácido úrico y la secreción, aproximadamente el 90% es reabsorbido en la sangre. Esto se logra por los transportadores que intercambian aniones intracelulares por ácido úrico.

Casi toda la reabsorción de ácido úrico se produce en el segmento S1 del túbulo proximal. En el segmento S2 del túbulo proximal el ácido úrico es secretado en mayor medida que la que se somete a reabsorción. La reabsorción post secretora se produce en un sitio más distal del túbulo proximal, aproximadamente el 10% del ácido úrico filtrado aparece en la orina. En los seres humanos el ácido úrico se excreta en la orina, sin embargo la excreción de ácido úrico puede ser afectada por la enfermedad renal lo que lleva a hiperuricemia.

El manejo renal del urato aún no está completamente entendido, el 90% de filtrado glomerular de urato es absorbido en las células tubulares proximales. Tres transportadores de urato, URAT1/SLC22A2, GLUT9/SCL2A9 y ABCG2/BRCP, han sido reportados que juegan un papel importante en la regulación del ácido úrico, su disfunción causa desordenes en el transporte de urato. La disfunción del exportador ABCG2 parece ser el mayor causante de hiperuricemia y gota⁵

Aunque el urato (forma de ácido úrico en pH sanguíneo de 7.4) se filtra libremente en el glomérulo, la excreción fraccional de urato es solo el 8% y el 10% debido a la reabsorción de túbulos

proximales en el adulto. La adaptación en la enfermedad renal puede incrementar la excreción fraccional de urato de 10 a 20%, el resto de ácido úrico se excreta en el intestino donde se degrada por bacterias uricolíticas, el tracto gastrointestinal puede eliminar hasta un tercio de la carga diaria de ácido úrico en el contexto de ERC. El nivel de ácido úrico se determina por el equilibrio entre generación y excreción de ácido úrico⁶

La obesidad, la resistencia a la insulina, la hipertensión y el uso de diuréticos son varias condiciones asociadas con el aumento en la reabsorción de uratos en los túbulos renales y la hiperuricemia.

Además de los problemas con la excreción de ácido úrico debido a una disfunción renal la hiperuricemia puede resultar de una mayor generación de ácido úrico. Dietas abundantes en purinas o fructuosa, exposición al plomo puede contribuir a los niveles altos de ácido úrico. La fructuosa es una molécula de azúcar que agota rápidamente ATP y aumenta las cantidades de ácido úrico en ciertos seres humanos, una deficiencia de enzimas resultantes de una mutación genética puede resultar en incremento de niveles de ácido úrico.

Durante el metabolismo de la fructuosa que se fosforila a la fructuosa-1-fosfato por fructoquinasa. El agotamiento de ATP inhibe la fosforilación oxidativa de ADP mediante la creación de una escasez de fosfato inorgánico. Como resultado la fructosa-1-fosfato es secuestrada y el ADP producido durante este ciclo se convierte en AMP por la ciclasa quinasa que también puede servir como un sustrato para la producción de ácido úrico. Además el agotamiento de ATP y Pi durante el metabolismo de la fructuosa disminuye la retroalimentación de la inhibición del ácido úrico. La fructuosa puede indirectamente aumentar los niveles séricos de ácido úrico por el aumento en la resistencia a la insulina, lo que conduce a la alteración de la tolerancia a la glucosa y niveles elevados circulantes de insulina

Fisiopatología

El ácido úrico y la xantina oxidasa contribuyen a la fibrosis renal mediante la inducción de la inflamación, disfunción endotelial, estrés oxidativo y alteración de RAAS. La hiperuricemia induce alteraciones de la hemodinámica renal a través de arteriopatía aferente y contribuye a la progresión de la fibrosis. Algunos estudios han demostrado que los inhibidores de la XO pueden prevenir el daño renal mediante la reducción de AU y la inhibición de XO⁷

Diversos estudios sugieren que el incremento moderado de ácido úrico puede tener un rol en la patogénesis de nefropatía diabética y en el deterioro de la función renal observada en diabéticos. Esta hipótesis es soportada por diversos estudios basados en la población en la cual la hiperuricemia predice falla renal crónica. La hipótesis de los mecanismos patogénicos del ácido úrico elevado en la enfermedad renal incluyen la disfunción endotelial, alteración de las vías del óxido nítrico, activación de RAAS, inducción de citoquinas proinflamatorias, activación de citosinas profibróticas e incremento de estrés oxidativo resultado de la generación de ácido úrico por la xantina oxidasa⁸ todas ellas se han demostrado que contribuyen a la progresión de la enfermedad microvascular y con ello la lesión renal en nefropatía diabética⁹

Bao y cols, en 2014, realizaron un estudio en animales experimentales para estudiar el efecto del ácido úrico sobre las lesiones cardíacas y establecer su posible mecanismo en etapas tempranas de ERC. El alopurinol fue usado para valorar la reducción de las lesiones cardíacas. Se aleatorizaron 60 ratas, en 4 grupos de 15, grupo A (grupo cirugía ficticia), grupo B (grupo ERC), Grupo C (grupo con ERC e hiperuricemia), grupo D (grupo ERC con hiperuricemia + alopurinol), después de 16 semanas, las ratas fueron sacrificadas y se realizaron determinaciones de creatinina sérica, ácido úrico sérico, hs-CRP e IL-6. El riñón y el corazón fueron valorados por patología. La colágena I del tejido cardíaco fue valorada por métodos de inmunohistoquímica.

Los cambios patológicos fueron obvios en el grupo C. Comparados con el grupo D, los cambios fueron mayores en el grupo C. La proporción de área positiva de colágena I (PCIPA) en el grupo C fue significativamente mayor que en el grupo A, B y D. El análisis multivariado mostro que los niveles de ácido úrico tuvo una correlación positiva con IL-6 y hs-CRP, y PCIPA en el miocardio tuvo una correlación positiva significativa con hs-CRP y niveles de IL-6. De esta manera concluyeron que hay lesiones cardiacas obvias en ratas con estadios tempranos de ERC con hiperuricemia, y la severidad de las lesiones cardiacas tuvo relación positiva con los niveles de ácido úrico. La microinflamación puede ser un mecanismo causante de lesión cardiaca. El alopurinol podría aliviar lesiones cardiacas en ratas con primeras etapas de ERC mediante la reducción del ácido úrico sérico, que a su vez podría reducir la gravedad de la microinflamación¹⁰

Mortalidad

La asociación entre los niveles elevados de ácido úrico sérico y riesgo cardiovascular o muerte por cualquier causa es un punto de controversia en diversos estudios¹¹

Oden M, et al. en 2014, incluyeron 10 956 pacientes del estudio NHANES, se valoraron los niveles de ácido úrico, la función renal y la mortalidad cardiovascular en adultos estadounidenses, se encontró una correlación entre los niveles de ácido úrico y la TFG, y solo ligeramente correlacionaron con la relación albuminuria/creatinuria. Hubo 981 muertes por causas cardiovasculares. Hubo una asociación en forma de U entre los niveles de ácido úrico y la mortalidad cardiovascular entre hombres y mujeres, aunque el riesgo cardiovascular más bajo se produjo en un nivel más bajo de ácido úrico para hombres en comparación con las mujeres. Hubo una asociación entre el cuartil más alto de ácido úrico y la mortalidad cardiovascular, aunque esta asociación fue atenuada después del ajuste para ACR y TFG cr-cys¹²

En un meta-análisis donde el objetivo fue evaluar la relación entre los cambios de niveles de ácido úrico sérico y eventos cardiovasculares, así como todas las causas de muerte, a través de un análisis de meta-regresión para poner a prueba la relación entre los cambios de ácido úrico sérico y los puntos finales clínicos. Once ensayos con 21,373 participantes seguidos durante 2.02 ± 1.76 años y se incluyeron reportes de 4,533 eventos. No se encontró relación entre los cambios de ácido úrico sérico desde el inicio hasta el final del seguimiento y el resultado compuesto, incluyendo muerte, eventos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, infarto agudo al miocardio e insuficiencia cardiaca (cambio en Tau2 (t)= -0.64; p TAU (p)= 0.541. Así como no se encontró relación entre los cambios de ácido úrico sanguíneo y los componentes individuales y el resultado compuesto (MI:t=-0.83;p=0.493;EVC: t=0.46;p=0.667; ICC: t=2.44;p=0.162, muerte cardiovascular (t=-0.54;p=0.614) y todas las causas de muerte (t=0.72; p=0.496)¹³

Patologías relacionadas con el ácido úrico

En 2015, Su y cols, realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles en Taiwán, este estudio examinó 14 factores de riesgo tradicionales e identificó sus efectos sobre ERC en pacientes con hipertensión arterial y diabetes, y se compararon estos estudios con la población general. Incluyó 5328 casos y 5135 controles con ERC/DM/HTA ambulatorios y centros de salud de 10 hospitales desde 2008 a 2010. El sexo masculino, hiperuricemia, tabaquismo, la falta de actividad física y el uso de agua subterránea fueron factores de riesgo significativo para ERC. En el análisis multivariado el sexo masculino, hiperuricemia y falta de actividad física fueron significativas, con una heterogeneidad no significativa. El OR agrupado de género, hiperuricemia y ejercicio fue 1.61 (95% CI 1.45-1.78, p <0.001), 3.63 (95%CI 3.11-4.24, p<0.001) y 0.71 (95% CI=0.74-0.79=0.64-0.79, p<0.001). La anemia tuvo un alto riesgo cuando se asoció con HTA

(OR=6.75, 95% CI 4.76-9.68) pero tuvo pocos efectos en pacientes sin HTA (OR 2.83, 95% CI 2.16 -3.67). La relación entre hiperlipidemia y ERC fue moderado para HTA¹⁴

HAS

Se ha documentado la asociación entre ácido úrico e hipertensión, como se demuestra en el estudio de Sedaghat y cols, una muestra de 2601 sujetos de 55 años, concluyen que la hiperuricemia se asocia de forma independiente con una disminución de la función renal. La asociación más fuerte en individuos hipertensos puede indicar que la hipertensión media la asociación entre el ácido úrico en suero con la enfermedad renal crónica¹⁵. Se observó el mismo resultado en el estudio de Ohta y cols, un estudio observacional de 10 años de seguimiento en pacientes con hipertensión¹⁶

En 2014, Kuwabara y cols, realizaron un estudio observacional para valorar la relación entre los niveles de ácido úrico e hipertensión en individuos japoneses sin tratamiento para hiperuricemia e hipertensión, se analizaron los expedientes de 90 143 japoneses, de 46 + 12 años que acudían a un examen anual, entre enero de 2004 y junio de 2010. Comparada con el cuartil más bajo de ácido úrico los participantes en el cuartil más alto tuvieron un OR de 3.7 para hipertensión. Después de ajustar la edad, IMC, dislipidemia, diabetes, tabaquismo y TFG el OR fue de 1.79 (1.62-1.98) en la población total, 1.58 (1.44-1.75) en hombres y 1.6 (1.39-1.84) en mujeres. Los niveles de ácido úrico pueden ser tan importantes como la obesidad, dislipidemia, tabaquismo y TFG reducida para el desarrollo de hipertensión y puede ser considerado en programas de prevención de hipertensión¹⁷

Insuficiencia cardiaca

Gromadzinski y cols, en 2015, documentaron que la hiperuricemia es un factor independiente predictivo de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo en pacientes con ERC¹⁸

Los niveles elevados de ácido úrico sérico están asociados con mayor riesgo de Insuficiencia cardiaca y resultados adversos de pacientes con insuficiencia cardiaca¹⁹

Enfermedad renal crónica

En los pacientes con ERC la hiperuricemia es común. En un estudio de cohorte de 18 778 hombres que participaron en un programa de chequeo de salud en enero de 2011 a diciembre de 2009 con TFG <60 ml/min/1.73m²SC, se encontró que 110 personas desarrollaron ERC. Aquellos con niveles de ácido úrico elevados en suero se asociaron de manera independiente con una mayor probabilidad de desarrollar ERC en hombres coreanos²⁰

En el estudio PREPARE-2 se estudió la asociación entre los niveles de ácido úrico basales y la tasa de disminución de la función renal y el tiempo hasta el inicio de diálisis en paciente en prediálisis. Se incluyeron a 131 pacientes en estadios 4 y 5, en los años 2004 y 2011, fueron seguidos durante 14.9 meses. Los niveles más altos de ácido úrico en pacientes con prediálisis son un factor de riesgo para un comienzo temprano de la diálisis, en este estudio no se encontró asociación entre los niveles de ácido úrico con la disminución acelerada de la función renal²¹

En el estudio PREVEND, que incluyó a 7688 pacientes, un estudio observacional de cohorte de población general se encontró la asociación de albuminuria con la concentración de ácido úrico sérico, crudo como ajustado. La albuminuria se asoció con reabsorción tubular de ácido úrico. Durante el seguimiento de 10.5 años ocurrieron 702 eventos cardiovasculares y estos se asociaron tanto con albuminuria como con ácido úrico sérico. El control de ácido úrico sérico

disminuye fuertemente el valor predictivo de la albuminuria con respecto a los eventos cardiovasculares²²

Enfermedad cardiovascular

En 2014, Murat y cols, en un estudio retrospectivo demostraron la asociación de ácido úrico sérico, índice aterogénico plasmático y albuminuria con incremento de riesgo cardiovascular alto. En una población de 645 pacientes diabéticos, encontraron niveles altos de índice aterogénico plasmático en el grupo de ácido úrico sérico alto >6 mg/dl, los niveles altos de albuminuria se encontraron en el grupo de ácido úrico alto, en la distribución por sexos el ácido úrico y los niveles de albuminuria se incrementaron de manera paralela con el incremento de índice aterogénico, se encontró que el índice aterogénico es un predictor independiente de hiperuricemia en pacientes diabéticos²³

En 2012, Lamego y cols, en un estudio poblacional de distribución por género del ácido úrico sérico y factores de riesgo cardiovascular, se estudiaron 1346 pacientes en Brasil, se encontró una prevalencia de 13.2%, encontraron que la asociación del ácido úrico sérico con los factores de riesgo cardiovascular fue específica para el género: en las mujeres los niveles mayores del AU estuvieron asociados con un IMC elevado. En los hombres, la relación del AU con el colesterol HDL fue medida por el IMC. El AUS aumentaba de acuerdo con el número de componentes del SM, incluso cuando fue ajustado para la edad, y que la razón de chances para SM aumentaba con los cuartiles de AU, independiente del sexo. Se encontró 5.3 mg/dl en hombres y 4 mg/dl en mujeres, como los mejores puntos de cohorte de AU asociados con SM por el análisis de la curva de ROX con sensibilidad y especificidad de 62%²⁴

Tratamiento

Medicamento

En 2014, Bose y cols, realizaron una revisión sistemática donde se resumieron las pruebas de ensayos clínicos controlados sobre los beneficios y riesgos de la terapia para disminuir el ácido úrico sobre resultados renales. Se incluyeron ocho estudios con 476 pacientes, evaluaron el tratamiento con alopurinol como criterio de inclusión. En cinco estudios no hubo diferencia estadística en el cambio de TFG sobre la basal, entre los brazos de alopurinol y control, (MD 3.1 ml/min/1.73 m²SC, 95% intervalo de confianza (CI) -0.9-7.1; heterogeneidad $X^2=1.9$, $I^2=0\%$, $p=0.765$). En tres estudios, el tratamiento con alopurinol disminuyó el incremento de la creatinina sérica sobre el basal (MD-0.4 mg/dl, 95% CI -0.8-0.0 mg/dl; heterogeneidad $X^2=3$, $I^2=34\%$, $p=0.22$). Concluye que la terapia para disminuir el ácido úrico puede retardar la progresión de ERC, sin embargo se requieren estudios aleatorizados para evaluar los riesgos y beneficios de la disminución del ácido úrico en ERC²⁵

En 2014, Sezer y cols, realizaron un estudio para determinar el efecto de la hiperuricemia y la terapia con alopurinol sobre la progresión de la enfermedad renal en pacientes con ERC estadios 3-4. El objetivo secundario fue analizar el efecto del alopurinol sobre los factores de riesgo cardiovascular. Este estudio transversal incluyó una cohorte de 96 pacientes. En este estudio se encontró que el alopurinol disminuye y enlentece la progresión de enfermedad renal en pacientes con ERC moderada, adicionalmente el alopurinol reduce los factores de riesgo cardiovasculares con disminución de PCR y niveles de LDL²⁶

En 2014, Kanbay y cols, realizaron un meta-análisis para investigar el efecto del alopurinol sobre vasodilatación dependiente e independiente del endotelio. El análisis consistió en 11 estudios, 2 observacionales y 2 aleatorizados, para la vasodilatación endotelio-dependiente incluyeron 257 pacientes, donde evaluaron la dilatación mediada por flujo y 5 estudios con 87 pacientes donde

reportaron datos sobre la respuesta del flujo sanguíneo del antebrazo a la acetilcolina o vasodilatación dependiente del flujo. Se encontró un incremento significativo de vasodilatación dependiente del endotelio con el tratamiento con alopurinol (MD 2.69%, 95% CI 2.49 - 2.89, $p < 0.001$; heterogeneidad $\chi^2=319.1$, I^2 96%, $p < 0.001$). Solo 1 estudio de 100 pacientes valoraron dilatación mediada por nitratos, y 4 estudios de 73 pacientes evaluaron la respuesta del flujo sanguíneo al nitroprusiato de sodio como medida de vasodilatación independiente. El análisis en general (MD -0.08, 95% CI -0.50-0.34, $p=0.7$; heterogeneidad $X^2=9$, $I^2=44\%$, $p=0.11$) no mostró efectos del tratamiento del alopurinol sobre vasodilatación independiente del endotelio²⁷

EL mecanismo de mejora con inhibidores de xantina oxidasa puede ser debido a su capacidad de reducir el estrés oxidativo inducido por ácido úrico más que los niveles de ácido úrico. Existen dos medicamentos utilizados para reducir los niveles de ácido úrico: el alopurinol y el febuxostat. El febuxostat parece ser mas potente que el alopurinol en la reducción de niveles de ácido úrico, posiblemente a través de un bloqueo más eficaz de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la inhibición de la XO endotelial, pudiendo ser utilizada con seguridad incluso en pacientes con ERC sin necesidad de ajuste de dosis en comparación con alopurinol²⁸

La reducción farmacología de ácido úrico está relacionada con efectos protectores renales y vasculares en animales. En humanos el disminuir el ácido úrico ejerce efectos antiproteinúricos y antihipertensivos, puede prevenir la pérdida de la función renal y proporcionar protección vascular²⁹

La dosis de alopurinol requerida para disminuir el ácido úrico recomendado como objetivo de tratamiento depende solo de la concentración plasmática basal pretratamiento. El aclaramiento de creatinina no se influencia con la dosis de mantenimiento final. Una determinación de ácido úrico alto basal requiere una dosis alta de mantenimiento de alopurinol³⁰

Las recomendaciones para el uso del alopurinol según las guías EULAR 2012 es iniciar con dosis no mayores a 100 mg/día e iniciar con 50 mg/día en estadios 4 o mayor de ERC (evidencia B), gradualmente titular la dosis de mantenimiento incrementándolo cada 2-5 semanas a una dosis máxima apropiada para alcanzar los objetivos de ácido úrico sérico. La dosis puede ser mayor a 300 mg/día, incluyendo pacientes con ERC, siempre y cuando se acompañe de educación del paciente y la supervisión adecuada de la toxicidad por fármacos (ejemplo: prurito, rash, elevación de transaminasas)³¹

Dieta

Con respecto al papel de la dieta, en la última década se ha llegado a un mejor conocimiento sobre los factores dietéticos asociados con el desarrollo de hiperuricemia. Se han descrito nuevos factores de riesgo como son las dietas con elevados contenidos de fructuosa y bebidas edulcoradas. Otros factores que estaban señalados como culpables, como las legumbres y las verduras con alto contenido en purinas, el consumo moderado de vino o de las dietas con elevado contenido proteico, han sido exculpados. Algunos alimentos tienen efecto protector frente a la hiperuricemia, en especial los productos lácteos desnatados, las verduras, la fibra, el café y las cerezas. La hiperuricemia se asocia con obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y síndrome metabólico, cuyas manifestaciones y complicaciones deberían ser minimizadas con medidas de control de peso, cambios en la alimentación y de estilo de vida. Aunque la adopción de determinadas medidas dietéticas y de estilo de vida no han sido avaladas por la evidencia científica, especialmente en pacientes con hiperuricemia y gota, sería válido explorar estas medidas en otra población diferente³²

En 2008, Yu y cols, realizaron una encuesta entre 1993 y 1996, en un total de 359 municipios de Taiwán, incluyeron a 2176 pacientes, realizaron mediciones de ácido úrico sérico, recordatorio de dieta de 24 hrs y un cuestionario de frecuencias de comidas. Incluyeron 46 grupos de comidas,

así como la frecuencia de consumo por periodo, consumo de alcohol mediante método de cantidad y frecuencia, solo se incluyó para el análisis del estudio productos de la dieta como carne, mariscos, alcohol y productos diarios asociados con hiperuricemia. Se encontró una prevalencia de hiperuricemia de 25% en hombres y 19% en mujeres. En el análisis univariado no se encontró significancia estadística entre hiperuricemia y el total de ingesta de calorías, proteínas y carbohidratos en hombres y mujeres. En hombres la ingesta de fibra cruda, calcio y vitamina A se asoció de manera significativa y negativamente asociada con hiperuricemia, en mujeres el consumo de calcio se asoció significativa y negativamente con hiperuricemia. La ingesta de grasa, ácidos grasos poliinsaturados y ácidos grasos totales se asociaron significativamente con hiperuricemia. En hombres las grasas, aceites ricos en otras proteínas (huevos, productos de huevo, productos lácteos, soya y productos de soya, así como verduras se asociaron negativamente con hiperuricemia. Otros productos de la dieta como carnes, mariscos, pollo, vinos, licores y frutas no se asociaron con hiperuricemia para ambos sexos. En los hombres después de ajustar edad, ingesta calórica total, IMC y zona geográfica, solo el consumo de cerveza se asoció significativamente con hiperuricemia para el uso de > 5 tragos por día comparado con los que no tomadores. Por cada incremento de una bebida estándar de una cerveza diaria se incrementa el ácido úrico 0.8 mg/dl³³

En 2014, De Oliveira y cols en un estudio observacional, donde incluyeron 215 pacientes de 21 a 82 años de edad, para valorar determinantes dietéticas, antropométricas y bioquímicas del ácido úrico en adultos, encontraron que los factores asociados al incremento de ácido úrico son el IMC (obesidad y sobrepeso), hipotrofia muscular, niveles elevados, triglicéridos y proteína C reactiva. Los componentes de la dieta no se encontraron entre los predictores de uricemia³³

En 2014 Chatzipaviou y cols, realizaron un estudio de intervención con dieta mediterránea en pacientes con hiperuricemia, en 12 pacientes adultos de 53 años de edad, con IMC 31.46 (rango 28.2-37.3) con niveles elevados de ácido úrico 9.12 mg/dl (rango 8.12-13.8) después de 8

semanas de seguimiento de la dieta se encontró disminución de IMC a 29.4 (rango 26-34.2) y niveles de ácido úrico de 6.2 (rango 5.5-7.8). La regresión lineal de urato al inicio y a las 8 semanas muestra un fuerte coeficiente de determinación ($R^2=0.89$, $p<0.05$) confirmando que los niveles de reducción son dependientes de los niveles de urato al inicio³⁵

En 2010, Villegas y cols, realizaron un estudio transversal en Shanghai, China, donde investigaron la asociación entre comidas con alto contenido de purinas y la ingesta de proteínas con la prevalencia de hiperuricemia en una población de 3978 masculinos con una edad de 40 a 74 años de edad. Encontraron una prevalencia del 25%. Los pacientes con hiperuricemia presentaban una IMC, índice cintura cadera y consumo de alcohol mayor que el grupo de no hiperuricemia. No hubo asociación entre el consumo total de proteínas y la hiperuricemia. Se encontró una asociación positiva entre la ingesta de proteína de origen animal y la prevalencia de hiperuricemia y una asociación inversa entre las proteínas de origen vegetal e hiperuricemia. No alcanzaron significancia en el análisis ajustado. La ingesta de mariscos se asoció con mayor prevalencia de hiperuricemia. Se encontró significancia estadística en la asociación inversa entre el consumo de alimentos de soya e hiperuricemia. No hubo asociación entre el consumo de verduras o carnes ricas en purina y la prevalencia de hiperuricemia³⁶

En Japón las principales intervenciones en pacientes con hiperuricemia y gota son: cambios en el estilo de vida, terapia nutricional, restricción en el consumo de alcohol, y actividad física. La terapia nutricional sugiere una ingesta adecuada de energía y agua, así como una ingesta reducida de purinas en la dieta (menos de 400 mg/día) y fructuosa. La educación y orientación adecuada se cree son un papel crucial en la mejoría clínica del curso de la enfermedad con o sin tratamiento farmacológico en los Estados Unidos. Los alimentos que contienen pequeñas cantidades de purina total y los que contienen principalmente adenina y guanina se consideran beneficiosos para los pacientes con hiperuricemia y gota. Estos incluyen huevos, productos lácteos, cereales, legumbres, verduras, setas y productos de soja. Los huevos y los productos

lácteos contienen casi cero de purina. El consumo de alimentos que contienen mas de 200 mg /100 g de purinas, con alta proporción de hipoxantina es considerado como un alto riesgo para hiperuricemia, en este grupo se incluyen carne de animales, cardes de pescado y camarones. La alta ingesta de alimentos bajos en purinas como los productos lácteos, cereales, frijoles, verduras, setas y productos de soya se recomiendan fuertemente³⁷

En México en un estudio de cohorte de 6705 trabajadores de la salud se encontró que el consumo de bebidas azucaradas se asocia con mayor riesgo de hiperuricemia en adultos, se encontró que los pacientes que consumen más de 3 bebidas azucaradas por día tienen un OR 2.29 (IC 95% 1.55-3.38) en comparación con aquellos que consumen menos de 0.5 bebidas azucaradas/día. También se encontró que los hombres y mujeres con alto consumo de bebidas azucaradas e IMC mayor a 25 kg/m² tenían un mayor riesgo de hiperuricemia que aquellos con bajo consumo de bebidas azucaradas e IMC normal³⁸

3. Planteamiento del problema

Los niveles elevados de ácido úrico son un factor de riesgo modificable para la enfermedad renal crónica, se relacionan con su progresión, descontrol hipertensivo y proteinuria.

Se han revisado los métodos de control en pacientes sin enfermedad renal, como son tratamiento farmacológico y dietético.

En los pacientes con enfermedad renal crónica se han descrito diversos estudios que documentan el tratamiento de hiperuricemia, el cual mejora la tasa de progresión de la enfermedad y ayuda al control de la presión arterial enfocada en tratamiento farmacológico.

La plurifarmacia en el paciente con la enfermedad renal crónica implica menor adherencia del paciente al tratamiento, el efecto de la dieta individualizada en el paciente con ERC G3 y 4 que conlleve a mejorar los niveles séricos de diversos marcadores renales, implica un menor uso de fármacos.

Se requiere explorar si la dieta individualizada para los estadios G3 y 4 disminuyen las concentraciones de ácido sérico en comparación con la dieta más tratamiento farmacológico.

4. Justificación

El ácido úrico es un factor de progresión en la ERC, sin embargo, es controversial, en diversos estudios se demostró que el control del ácido úrico disminuye la progresión de la enfermedad renal y mejora el control de la presión arterial, por lo que, se investigará si la dieta más alopurinol es más efectiva que la dieta en la disminución de las concentraciones en suero del ácido úrico.

Se considera un estudio factible, de bajo costo y de alto impacto en la salud renal de nuestros pacientes.

Esta investigación permitirá valorar el impacto de la dieta más alopurinol, en el paciente con enfermedad renal crónica sobre la disminución en los niveles de ácido úrico, en comparación con la dieta sola. De no encontrar diferencias se podrá justificar el uso de la sola dieta sin alopurinol, con la finalidad de disminuir la carga económica y farmacológica en el paciente que en si por la patología de base ya es un paciente con plurifarmacia asociado a los costos económicos y riesgo de efectos adversos que presentan.

Esta investigación es original y permitirá apoyar la estrategia de tratamiento en la fase de progresión y control de factores de riesgo de la enfermedad renal crónica Grados 3 y 4 KDIGO

5. Pregunta de investigación

¿Qué tratamiento es más efectivo para disminuir las concentraciones en suero del ácido úrico en pacientes con ERC G3-4, dieta o dieta más alopurinol?

6. Hipótesis

El tratamiento basado en dieta más alopurinol, es más efectivo que la terapia nutricional sola para disminuir las concentraciones de ácido úrico en pacientes con enfermedad renal crónica G 3 y 4 KDIGO

7. Objetivos generales

Comparar la efectividad de la dieta vs dieta más alopurinol en la disminución de las concentraciones en suero del ácido úrico, en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios G 3-4.

8. Metodología

8.1 Diseño de la investigación

Ensayo clínico aleatorizado, estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal y comparativo.

8.2 Definición de la población

Criterios de inclusión:

Pacientes de la consulta externa de nefrología, de 18 a 70 años, con enfermedad renal crónica G3-4 KDIGO (TFGe entre 60 y 15.1 ml/min/1.73m²SC CKD EPI)

Que cuenten con laboratorios completos: Creatinina, ácido úrico, albumina

Que acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión

Con enfermedad renal crónica en grados diferentes a G3 y 4 KDIGO (mayor a 61 ml/min/1.73m²SC y menor a 15 ml/min/1.73m²SC)

Pacientes oncológicos, embarazadas, con desnutrición severa, hospitalizados o con lesión renal aguda

Paciente que no acepten participar en el estudio

Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con laboratorios completos (Creatinina, ácido úrico, albumina, depuración de proteínas en orina de 24 hrs)

Que no completen el periodo de estudio

9. MATERIAL Y MÉTODOS.

Los pacientes se citarán a consulta externa de nefrología, se informará objetivo de estudio, se firmará consentimiento informado, se realizarán medidas mediciones de peso, talla y presión arterial. Se realizara valoración médica y bioquímica, se recolectará tasa de filtración glomerular estimada mediante CKD-EPI, nivel de ácido úrico, etapa de enfermedad renal crónica, depuración de proteínas en orina de 24 hrs, los pacientes con filtración glomerular entre 15.1 y 60 ml/min/1.73m²SC con ácido úrico mayor a 6 mg/dl se seleccionaran para participar en el estudio, todos los pacientes serán valorados por nutriólogo clínico quien prescribirá una dieta individualizada de 30kcal/kg/día, 0.7 g/kg de proteínas, 200 mg de colesterol, 800 mg de fosforo, se dividirán en dos grupos aleatorizados, 20 pacientes por grupo, un grupo recibirá solo dieta prescrita y el otro grupo recibirá dieta y alopurinol, a los 4 meses de seguimiento se realizará valoración médica y bioquímica, se recolectará tasa de filtración glomerular estimada mediante CKD-EPI, nivel de ácido úrico, etapa de enfermedad renal crónica, depuración de proteínas en orina de 24 hrs, se realizará análisis estadístico.

10. Análisis Estadístico y Cálculo de Tamaño de Muestra.

Asumiendo una diferencia del promedio del ácido úrico de 2 mg/dl y DS de 1.5 de estudio previo “efectividad del alopurinol en la albuminuria y aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética etapa 3 y 4, ensayo clínico aleatorizado”³⁹, con un valor de alfa de 5% con una potencia del 80% y utilizando la fórmula de diferencia de promedios nos da 40 pacientes en total, 20 pacientes por grupo.

Las variables cuantitativas se expresarán como promedio y desviación estándar, las cualitativas se expresarán como porcentaje. Para analizar la diferencia de promedios del ácido úrico basal y 6º mes se utilizará T de Student para muestras no relacionadas, así como se expresarán con intervalos de confianza al 95%. Valores de $p < 0.05$ serán considerados como estadísticamente significativos.

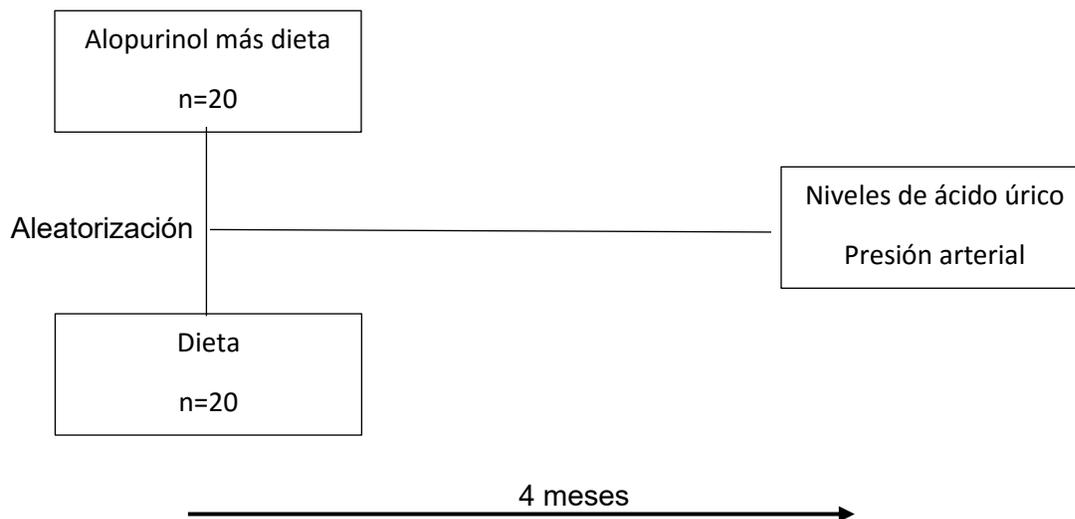
10.1 Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años cumplidos que tiene una persona desde su nacimiento hasta el momento de captación por la fuente de información	Identificación en la hoja de recolección de datos durante la entrevista	Ordinal	Cantidad en años
Género	Es la condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	Identificación en la hoja de recolección de datos durante la entrevista	Nominal	Mujer Hombre
Enfermedad renal crónica	Menos tres meses de: TFGe <60 ml/min/1.73m ² SC o lesión renal, (alteraciones histológicas en la biopsia renal o indirectamente por la presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o a través de técnicas de imagen) KDIGO ha establecido una nueva clasificación pronostica de la ERC basada en estadios de la TFG y albuminuria	Obtención a través de la formula CKD-EPI	Ordinal	TFG: ml/min/1.73m ² Sc G1=>90 G2= 60-90 G3a=45-60 G3b=30-60 G4=15-30 G5=<15 CA/C: mg/g A1=<30 A2=30-300 A3=>300
Ácido úrico	Es un compuesto orgánico con peso molecular de 168 Da, producto de las purinas exógenas y el metabolismo de las purinas endógenas	Identificación de resultado en hojas de laboratorio	Ordinal	mg/dl
Hipertensión arterial	Es la presencia de cifras tensionales mayores a 130/80	Identificación en la hoja de recolección de datos durante la entrevista	Ordinal	mmHg N: <140/80 E1:141- 160 /81-99 E2: >161/ >101
Dieta	Conjunto de las sustancias que componen el comportamiento nutricional de los seres vivos	Dieta para paciente con enfermedad renal crónica de 30kcal/kg, 0.6 g/kg de proteínas, 200 mg de colesterol, 800 mg de fosforo	Nominal	Si No

11. Análisis e interpretación de los resultados

Las variables cuantitativas se expresarán como promedio y desviación estándar, las cualitativas se expresarán como porcentaje. Para analizar la diferencia de promedios del ácido úrico basal y 6° mes se utilizará T de Student para muestras no relacionadas, así como se expresarán con intervalos de confianza al 95%. Valores de $p > 0.05$ serán considerados como estadísticamente significativos

Diseño del estudio



12. Recursos.

Recursos humanos

Investigador principal

Nutriólogo

Enfermera

Personal de laboratorio

Recursos materiales

Computadora

Hojas de papel

Alopurinol

13. Aspectos Éticos

1. En el desarrollo de este trabajo se privilegió el principio de beneficencia y no maleficencia en cada uno de los pacientes que participaran en este proyecto.
2. La investigación se apegó a las disposiciones establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, Título Segundo (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, Artículo 13, 14 Fracción I, III, V, VI, VII y VIII, Artículo 16, 17 Fracción II, III, Artículo 18, Artículo 19, Artículo 20 y Artículo 21, Fracción VI, VII y VIII. (Secretaría de Salud, 1987).
3. Título Segundo Capítulo I.
4. Artículo 13. Se establecieron normas de respeto durante el desarrollo de la entrevista, así como durante los procedimientos que se efectuaron con cada participante. Esto es, respetar el principio de la dignidad humana, el derecho a ser informado acerca de la naturaleza del estudio, el derecho de no participar, las responsabilidades del investigador y los riesgos y beneficios del estudio.
5. Artículo 14 Fracción V. Se contó con el consentimiento informado y por escrito del paciente como sujeto de estudio.
6. Artículo 14 Fracción VI. La investigación se realizó por profesionales de medicina con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, se contó con los recursos necesarios que garantizaron el bienestar del sujeto de investigación.
7. Artículo 14, Fracción VII. Se contó con el dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética del Hospital Juárez de México.
8. Artículo 17, Fracción II y III. Esta investigación se consideró como investigación de riesgo mayor que el mínimo por el hecho de realizar procedimientos como

exploración física. En todos los procedimientos se protegió la integridad del sujeto de estudio cuidando que no sufriera daño alguno.

9. Artículo 18. El investigador principal suspendería la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.
10. Artículo 19. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.
11. Artículo 20. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.
12. Artículo 21, Fracción, VI, VII, VIII. Al sujeto de estudio se le garantizó que recibiría respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto. Que tenía la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se crearan perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento. Se le aseguró que no se revelaría su identidad y que se mantendría la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad

14. Cronograma de actividades.

Actividad	Diciembre 2015 a mayo 2016	Junio 2016	Junio 2016	Julio 2016
Desarrollo de la investigación				
Captura de la información				
Análisis de datos				
Redacción del trabajo				

15. Resultados:

Se analizó una muestra de 40 pacientes, dividida en dos grupos, en los cuales el primero tuvo intervención de dieta y alopurinol con 23 pacientes, el segundo de 17 pacientes, en el cual la intervención fue solo dieta.

El primer grupo con intervención de dieta y alopurinol, con edades de 50.3 ± 12.57 , con predominio del sexo femenino 56.5 %, el 60.9% con diabetes y el 69.6% con hipertensión arterial, la etiología de ERC predominó la diabetes con 56.5%, con KDIGO G4 60.9%, G3b 13% y G3a 26.1%, con peso de 71.97, 71.97 ± 16.69 , IMC 22.73 ± 4.47 , TAS 127 ± 18.19 , TAD 81.87 ± 11.72 , creatinina 2.34 ± 0.89 mg/dl, TFGe 32.37 ± 15.84 , ácido úrico 7.59 ± 0.69 . (Tabla 1.)

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variable	Dieta + Alopurinol n= 23	Dieta n= 17
Edad (años)	50.3 ± 12.57	50.12 ± 14.45
Sexo no (%)		
Masculino	10 (43.5)	4 (23.5)
Femenino	13 (56.5)	13 (76.5)
Diabetes no (%)	14 (60.9)	11 (64.7)
Hipertensión arterial	16 (69.6)	13 (76.5)
Etiología de ERC no (%)		
Diabetes	13 (56.5)	10 (58.8)
Otras	10 (43.5)	
KDIGO no (%)		
G3a	6 (26.1)	5 (29.4)
G3b	3 (13)	4 (23.5)
G4	14 (60.9)	8 (47.1)
Peso (Kg)	71.97 ± 16.69	68.72 ± 18.20
IMC (kg/m²)	22.73 ± 4.47	22.27 ± 5.6
Presión arterial sistólica (mmHg)	127 ± 18.19	136.94 ± 19.89
Presión arterial diastólica (mmHg)	81.87 ± 11.72	82 ± 9.02
Creatinina (mg/dl)	$2.34 \pm .89$	$1.99 \pm .86$
TFGe (ml/min/1.73m²SC)	32.27 ± 15.84	37.05 ± 15.63
Ácido úrico (mg/dl)	7.59 ± 0.69	7.41 ± 0.96

El segundo grupo con intervención de dieta, con edades de 50.12 ± 14.45 , con predominio del sexo femenino 76.5%, el 64.7% con diabetes y 76.5% con hipertensión, como etiología principal se encontraron la diabetes en 58.5%, KDIGO 4 47.1%, KDIGO 3b 23.5%, KDIGO 3a 29.4%, con media de peso 68.72 ± 18.2 , IMC 22.27 ± 5.6 , TAS 136.94 ± 19.89 , TAD 82 ± 0.02 , con creatinina $1.99 \pm .86$, TFG 37.05 ± 15.63 , ácido úrico 7.41 ± 0.96 mg/dl.

A los 4 meses se analizaron los 2 grupos y se describieron los siguientes hallazgos: con respecto al peso el grupo de dieta y alopurinol presento un peso promedio de $71.87 \text{ kg} \pm 16.53$, IMC $22.70 \pm 4.44 \text{ kg/m}^2$, TAS $128.7 \pm 23.50 \text{ mmHg}$, TAD $80.09 \pm 12.01 \text{ mmHg}$, creatinina $2.50 \pm 1.06 \text{ mg/dl}$, TFG $31.55 \pm 18.72 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{SCy}$ Ácido úrico $7.10 \pm 1.28 \text{ mg/dl}$. (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los pacientes a los 4 meses

VARIABLE	DIETA + ALOPURINOL n= 23	DIETA n= 17	P VALOR
PESO (KG)	71.87 ± 16.53	68.64 ± 19.38	> 0.05
IMC (KG/M2)	22.70 ± 4.44	22.25 ± 6.00	> 0.05
TAS (MMHG)	128.7 ± 23.50	132.47 ± 16.26	> 0.05
TAD (MMHG)	80.09 ± 12.01	82.88 ± 8.29	> 0.05
CREATININA (MG/DL)	2.50 ± 1.06	2.25 ± 1.42	> 0.05
TFGE (ML/MIN/1.73M ² SC)	31.55 ± 18.72	36.75 ± 17.83	> 0.05
ÁCIDO ÚRICO (MG/DL)	7.10 ± 1.28	6.92 ± 1.39	> 0.05

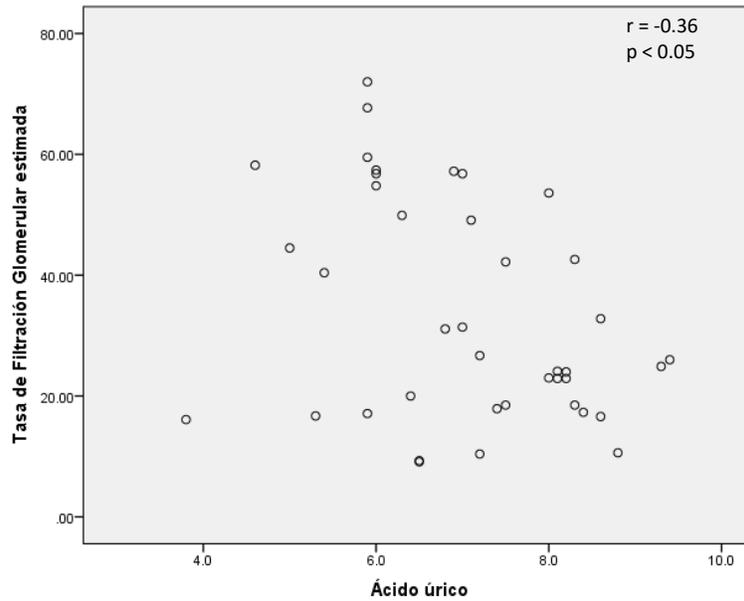
En el grupo de dieta, se encontró un peso de 68.64 ± 19.38 kg, IMC 22.25 ± 6.00 kg/m², TAS 132.47 ± 16.26 mmHg, TAD 82.88 ± 8.29 mmHg, creatinina 2.25 ± 1.42 mg/dl, TFGe 36.75 ± 17.83 ml/min/1.73m²SC y ácido úrico 6.92 ± 1.39 mg/dl.

En ambos grupos se observa una disminución discreta de ácido úrico, en el grupo de dieta y alopurinol se observa un basal de 7.59 ± 0.69 mg/dl, y a los 4 meses 7.10 ± 1.28 mg/dl, en el grupo de dieta 7.41 ± 0.96 mg/dl y a los 4 meses 6.92 ± 1.39 mg/dl, con una disminución de 0.49 mg/dl para ambos grupos, sin significancia estadística ($p= 0.67$).

Ambas intervenciones no repercutieron en peso, IMC, TAS, TAD, ni deterioro de la función renal, con resultados similares y sin significancia estadística.

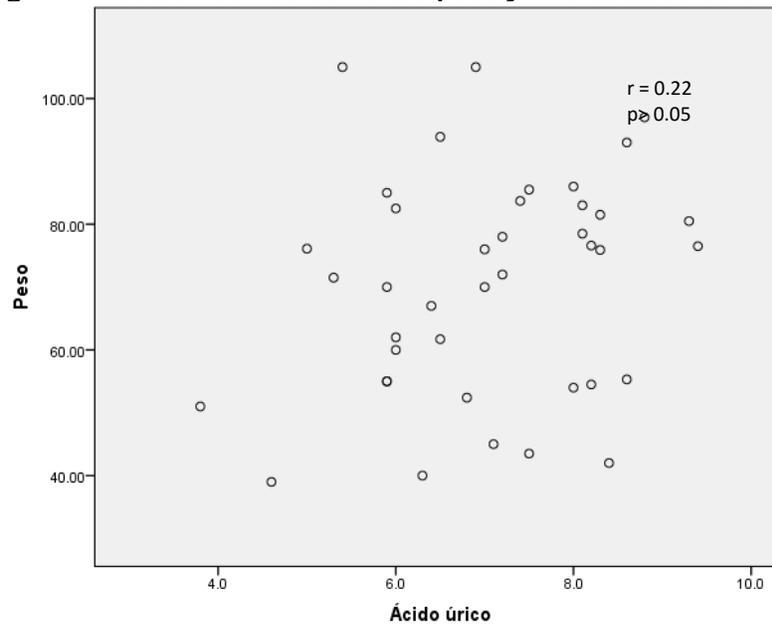
Se encontró una correlación de -0.36 entre la disminución de TFG y niveles séricos de ácido úrico (Fig.1)

Fig.1. Correlación de Pearson entre Tasa de filtración glomerular estimado y niveles de ácido úrico



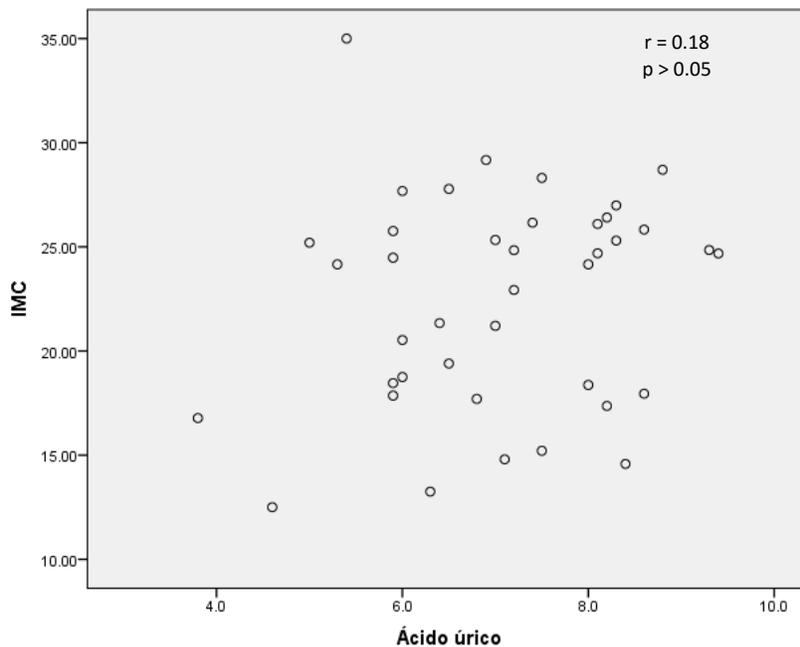
Se encontró una correlación de 0.22 entre el peso y los niveles séricos de ácido úrico (Fig. 2).

Fig.2. Correlación de Pearson entre peso y niveles de ácido úrico



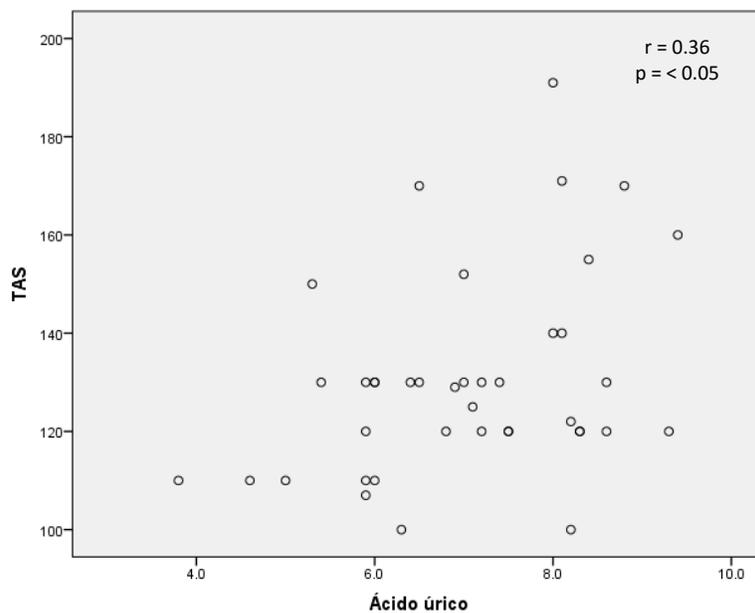
Se encontró una correlación de 0.18 entre el IMC y los niveles séricos de ácido úrico (Fig.3)

Fig.3. Correlación de Pearson entre IMC y niveles de ácido úrico



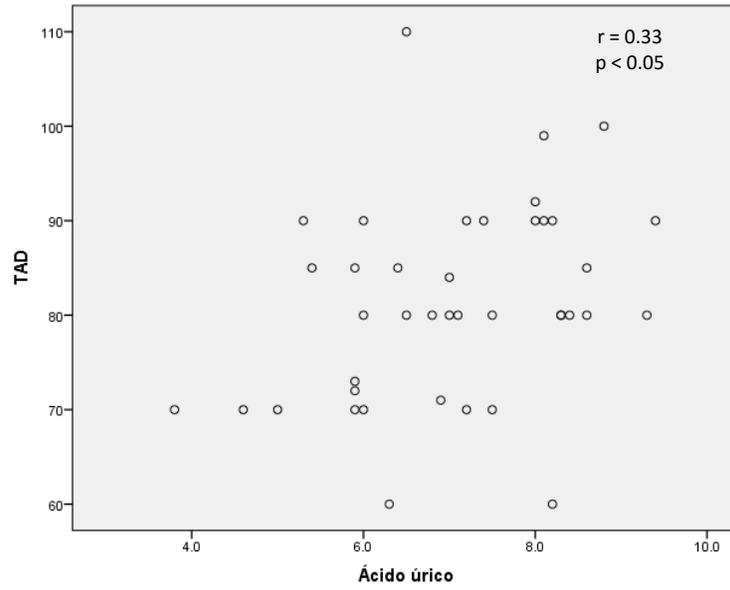
Se encontró una correlación de 0.36 entre la TA sistólica y los niveles séricos de ácido Úrico (Fig. 4)

Fig.4. Correlación de Pearson entre TAS y niveles de ácido úrico



Se encontró una correlación de 0.33 entre la TA diastólica y los niveles séricos de ácido úrico (Fig. 5)

Fig.5. Correlación de Pearson entre TAD y niveles de ácido úrico



En un subanálisis se encontró mayor disminución de los niveles de ácido úrico en KDIGO G3a que en estadios G3b o G4 (Fig. 5)

Fig.5. Comparación de niveles séricos de ácido úrico y estadio de KDIGO a los 4 meses de seguimiento

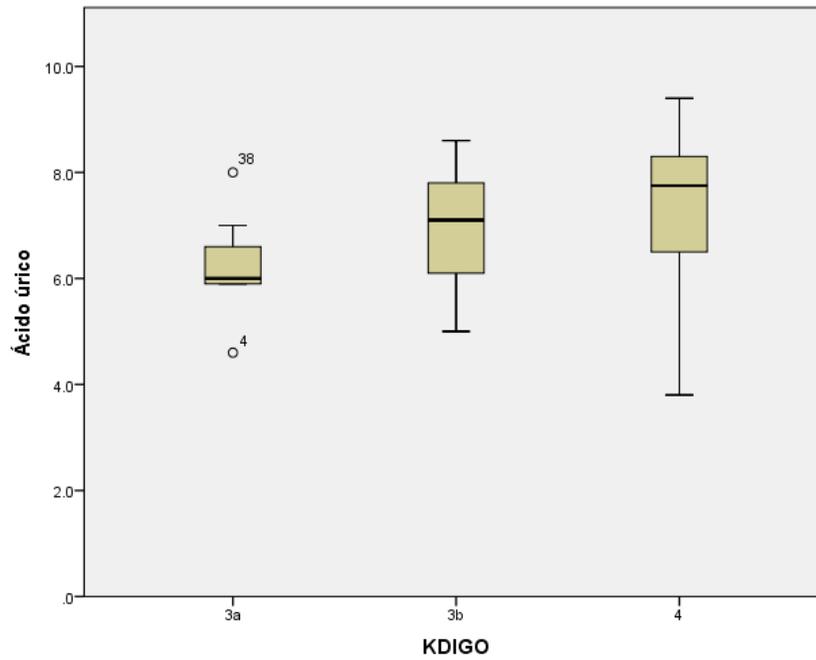


Tabla 3. Comparativo de niveles de ácido úrico de acuerdo a estadio de ERC

KDIGO	Ácido úrico basal	Ácido úrico a los 4 meses	p valor
3a	7.42 ± .86 mg/dl	6.22 ± 0.85 mg/dl	> 0.05
3b	7.41 ± .77 mg/dl	6.84 ± 1.16 mg/dl	> 0.05
4	7.59 ± 0.81 mg/dl	7.46 ± 1.34 mg/dl	> 0.05

16. **Discusión:**

En los últimos años se ha encontrado evidencia de que los niveles séricos de ácido úrico elevados es un marcador de enfermedad renal crónica, es factor de riesgo de progresión para enfermedad renal crónica y que el tratamiento médico de la hiperuricemia impacta de manera directa en el control de la presión arterial sistémica y disminución de la progresión de la enfermedad renal, sin embargo no existe evidencia suficiente para recomendaciones estandarizadas en su manejo y niveles adecuados de ácido úrico séricos.

En nuestro estudio después de 4 meses de intervención, en dos grupos de pacientes, un grupo con dieta y alopurinol, y otro grupo con solo dieta, se encontró una disminución de los niveles séricos de ácido úrico 0.49 ± 0.59 mg/dl para ambos grupos, sin encontrar significancia estadística.

En comparación del grupo de Goicoechea et al, después de 24 meses encontró una disminución significativa de niveles de ácido úrico en pacientes tratados con alopurinol, se encontró una disminución de los niveles de ácido úrico a los 24 meses de 0.3 ± 0.027 mg/dl en el grupo control contra -1.6 mg/dl ± 0.27 mg/dl en el grupo con alopurinol con una $p < 0.05^{40}$.

Se correlacionó la tasa de filtración glomerular y los niveles de ácido úrico, en nuestro estudio se encontró una correlación de inversa de 0.358 con un valor de p estadísticamente significativo. En relación a este análisis Goicoechea y cols encontraron una correlación inversa de -0.375 entre niveles de ácido úrico y tasa de filtración glomerular estimada en todos los casos a los 24 meses con un valor de p estadísticamente significativo. En el estudio de Xu et al, se encontró una correlación inversa significativa 0.37 según lo observado entre cambios de los niveles de ácido úrico de 5 años y tasa de filtración glomerular con un valor de p estadísticamente significativo.

En nuestro estudio se encontró una disminución de TFGe de 0.18 ml/min/mes para el grupo con alopurinol, contra una disminución de tasa de filtración glomerular de 0.075 ml/min/mes para el grupo de dieta. En el estudio de Goicoechea, et al, el tratamiento con alopurinol enlenteció la progresión de enfermedad renal a menos de 0.2 ml/min/1.73m²SC/mes.

Cain et al. en un estudio de población de adultos Apalaches, encontró que el aumento de los niveles de ácido úrico se asocia positivamente con enfermedad renal crónica, esta asociación parece ser independiente de la edad, el sexo, tabaquismo, consumo de alcohol, educación, diabetes mellitus, hipertensión, índice de masa corporal y colesterol total⁴¹.

Con respecto a la presión arterial sistólica en nuestro estudio se encontró un incremento de 1.7 mmHg en el grupo con alopurinol y una disminución de 4.47 mmHg en el grupo de solo dieta.

Con respecto a la presión arterial diastólica se encontró una disminución de 1.78 mmHg para el grupo con alopurinol y un incremento de 1.88 mmHg en el grupo de dieta.

Así como se encontró una disminución de TAS 4.47 mmHg y un incremento de 1.88 mmHg para la TAD en el grupo de solo dieta.

En comparación con en el estudio de Feig et al, en el grupo que disminuyó de 6.9 mg/dl a 4.2 mg/dl, con tratamiento con alopurinol se encontró una disminución de TAS – 6.9 mmHg, y TAD -5.1 mmHg, contra -2.4 y -2 mg/dl en el grupo control. En el grupo de Goicoechea et al, no se encontró diferencia estadística entre en el periodo de seguimiento para TAS y TAD⁴².

En nuestro estudio se utilizó la intervención de dieta y dieta mas alopurinol, la dieta se individualizó para cada paciente, indicándose una dieta de 30 kcal/kg/día, con proteínas calculadas en 0.7 g/kg de peso, 60% proteínas de alto valor biológico, con 800 mg de fosforo y 200 mg de colesterol, 2 gr de Na.

El grupo con alopurinol presentó una disminución de 0.1 gr a los 4 meses para el grupo con alopurinol y 0.08 kg en el grupo de solo dieta, una disminución de IMC de 0.03 para el grupo con alopurinol y 0.02 para el grupo sin alopurinol, sin diferencia estadística. En el estudio de Chatzipavlou en un estudio de intervención en el cual asignó dietas individualizadas de 1800 a 2400 kcal/día, en la cual 16% de energía se derivó de proteínas, el 45% de carbohidratos, 38% de grasas y 2% de alcohol, en donde encontró una disminución promedio de IMC de 2.06 kg/m² así como niveles de ácido úrico, observándose desde la semana 4, siendo más consistente a la semana 12.

Las fortalezas de este estudio fueron las valoraciones nutricionales quincenales, con una dieta personalizada basada en la etiología de la enfermedad renal y de acuerdo a las posibilidades económicas y la disponibilidad local de los alimentos.

Las debilidades son en el número de muestra de 40 pacientes, y el tiempo de seguimiento a 4 meses, los cuales no son suficientes para emitir recomendaciones. Se requiere un número de pacientes mayor y un seguimiento a largo plazo para poder respaldar las conclusiones.

17. Conclusiones:

El tratamiento con dieta y alopurinol tan efectiva como la terapia con dieta sola para disminuir los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con enfermedad renal crónica estadios G3 a G4 KDIGO.

Existe una correlación positiva entre ácido úrico, la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica, así como una correlación negativa entre la tasa de filtración glomerular y los niveles de ácido úrico.

La respuesta de ambas terapias es mejor en estadios más tempranos, probablemente asociados al mejor manejo del ácido úrico a nivel renal. Con mejor respuesta en estadios KDIGO G3a, que G3b y G4.

18. BIBLIOGRAFÍA:

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1 150
2. Martínez A, Górriz J, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada J, Et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(2):243-62
3. Johanson R, Lanasma M, Gaucher E. Uric Acid: A Danger Signal From the RNA World That May Have a Role in the Epidemic of Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiorenal Disease: Evolutionary Considerations. *Semin Nephrol* 2011;31:394-399
4. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C y Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2015; 1-7
5. Nakanishi T, Ohya K, Shimada S, Anzai N, Tamai I. Functional cooperation of URAT1 (SLC22A12) and URATv1 (SLC2A9) in renal reabsorption of urate. *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 603–611
6. Kang D y Nakagawa T. Uric Acid and Chronic Renal Disease: Possible Implication of Hyperuricemia on Progression of Renal Disease. *Semin Nephrol*, 2005; 25:43-49.
7. Kim I, Lee D, Lee S, Soo I. The Role of Uric Acid in Kidney Fibrosis: Experimental Evidences for the Causal Relationship. *Bio Med Research International.* 2014, 1-9.
8. Maahs D, Caramori M, Cherney D, Galecki A, Gao Ch, Jalal D and Perkins B. Uric Acid Lowering to Prevent Kidney Function Loss in Diabetes: The Preventing Early Renal Function Loss (PERL) Allopurinol Study. *Curr Diab Rep.* 2013 August ; 13(4): 550–559.
9. Jalal D, Maahas D, Hovind P, Kakagawa T. Uric Acid as a Mediator of Diabetic Nephropathy. *Semin Nephrol*, 2011; 31:459-465

10. Bao X, Wang Y, Wei C and Zhang Q. Effects of uric acid on hearts of rats with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2014;40:308–314
11. Fenech G, Rajzbaum G, Mazigui M, Blacher J. Serum uric acid and cardiovascular risk: State of the art and perspectives. *Joint Bone Spine* 81 (2014) 392–397
12. Odden M, Amadu A, Smit E, Lo L and Peralta C. Uric Acid Levels, Kidney Function, and Cardiovascular Mortality in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988–1994 and 1999–2002. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64(4): 550–557.
13. Savarese G, Ferri C, Trimarco B, Rosano G, Dellegrottaglie S, Losco T, et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2013) 23, 707e714
14. Su S, Kao S, Wu Ch, Lu K, Lai Ch, Yan H, et al. Risk factors and their interaction on chronic kidney disease: A multi-centre case control study in Taiwan. *BMC Nephrology* (2015) 16:83
15. Sedaghat S, Hoorn E, Rooij F, Hofman A, Franco O, Witteman J, Dehghan A. Serum Uric Acid and Chronic Kidney Disease: The Role of Hypertension. *PLoS ONE* 8(11): e76827.
16. Ohta Y, Tsuchihashi T, Kiyohara K and Oniki Hideyuki. Increased Uric Acid Promotes Decline of the Renal Function in Hypertensive Patients: A 10-year Observational Study. *Intern Med.* 2013. 52: 1467-1472
17. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y, Mizuno A, Asano T, Masuda K et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertension Research* (2014) 37, 785–789
18. Gromadzinski L, Januszko- B, Pruszczyc P. Hyperuricemia is an Independent Predictive Factor for Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Adv Clin Exp Med* 2015, 24, 1, 47–54

19. Huang H, Huang B, Li Y, Huang Y, Li J, Yao H, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure* (2014) 16, 15–24
20. Ryoo J, Choi J, Oh Ch and Kim M. The Association between Uric Acid and Chronic Kidney Disease in Korean Men: A 4-Year Follow-up Study. *J Korean Med Sci* 2013; 28: 855-860
21. Nacak H, Diepen M, Goeij M, Rotmans J, Dekker F and the PREPARE-2 group. Uric acid: association with rate of renal function decline and time until start of dialysis in incident pre-dialysis patients. *BMC Nephrology* 2014, 15:91
22. Scheven L, Joosten M, Jong P, Bakker S, Gansevoort R. The Association of Albuminuria With Tubular Reabsorption of Uric Acid: Results From a General Population Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:11
23. Murat E, Timuroglu A, Ozcicek A, Ozcixek F, Demirtas L, Gungor A. Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12) :5737-5743
24. Lamego S, Perim M, Pires D, Magalhes P, Miranda E, Bisi M et al. Distribución por Género del Ácido Úrico Sérico y Factores de Riesgo Cardiovascular: Estudio Poblacional. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(1):13-21)
25. Bose B, Badve S, Hiermath S, Boudville N, Brown F, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 406–413
26. Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu, Ozdemir N. Allopurinol reduces Cardiovascular Risks and Improves Renal Function in Predialysis Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(2): 316- 32
27. Kanbay M, Siriopol D, Nistor I, Elcioglu O, Telci O, Takir M, et al. Effects of Allopurinol on Endothelial Dysfunction: A Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2014;39:348–356

28. Volterrani M, Iellamo F, Sposato B y Romeo F. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *International Journal of Cardiology* xxx (2015) 1-3
29. Lytvyn Y, Perkins B, Cherney David. Uric Acid as a Biomarker and a Therapeutic Target in Diabetes. *Can J Diabetes* 39 (2015) 239-246
30. Graham G, Kannangara D, Stocker S, Portek I, Pile K, Indraratna P, et al. Understanding the dose- response relationship of allopurinol: predicting the optimal dosage *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(6): 932–938
31. Khana D, Fitzgerald J, Khana P, Bae S, Singh M, Neogi T. et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care & Research.* 2012; 64 (10):1431–1446
32. Álvarez- Lario B y Valdivielso A. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta. *Nutr Hosp.* 2014;29(4): 760 – 770
33. Yu K, See Lai, Huang Yi, Yang Chung y Sun Jui. Dietary Factors Associated with Hyperuricemia in Adults. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:243-250
34. De Oliveira E, Moreto F, Arrida L y Buruni R. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. *Nutrition Journal* 2013, 12:11
35. Chatzipavlou M, Magiorkinis G, Koutsogeorgopoulou L y Kassimos D. Mediterranean diet intervention for patients with hyperuricemia: a pilot study. *Rheumatol Int* (2014) 34:759–762
36. Villegas r, Xiang Y, Elasy T, Xu W, Cai H, Cai Q et al. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: The Shanghai Men's Health Study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2012) 22, 409-416

37. Kanejo K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K, Yamao N. Total Purine and Purine Base Content of Common Foodstuffs for Facilitating Nutritional Therapy for Gout and Hyperuricemia. *Biol. Pharm. Bull.* 37(5) 709–721 (2014)
38. Meneses J, Denova E, Castañon S, Granados V, Talavera J, Rivera B, et al. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2014, 14:445
39. Rodríguez S.(2015). Efectividad del alopurinol en la albuminuria y aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal crónica por nefropatía diabética etapa 3 y 4, ensayo clínico aleatorizado. (Tesis de posgrado especialidad). Hospital Juárez de México. Ciudad de México. Mex.
40. Goicoechea M, Vinuesa S, Verdalles U, Ruiz Caro, Ampuero J, Arroyo. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1388-93
41. Cain L, Shankar A, Ducatman AM, Steenland K. The relationship between serum uric acid and chronic kidney disease among Appalachian adults. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25(11): 3593-3599
42. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (8): 924-932

19. ANEXOS:

Hoja de recolección de datos

Hospital Juárez de México

Servicio de Nefrología

Protocolo de investigación: Hiperuricemia en ERC G3-4

Nombre: _____ Expediente: ___ Edad _____ Sexo: M F

Antecedentes personales:

Tabaquismo: SI NO Sedentarismo: SI NO

Comorbilidades:

Diabetes Mellitus: Si

Dislipidemia: Si

HAS: Si

Obesidad: Si

Insuficiencia cardiaca: Sí

Síndrome metabólico: Si

Etiología de ERC:

__ Nefropatía diabética

__ Nefropatía lúpica

__ Nefroangioesclerosis

__ GMN

__ Poliquistosis renal

__ Desconocida

__ Obstructiva

__ Otra

Medicamentos:

__ IECA

__ Complejo B

__ ARA

__ Autrin

__ B bloqueadores

__ Estatinas

__ A bloqueadores

__ Insulina

__ Furosemide

__ ADO

__ Ácido fólico

Peso _____ Talla _____ IMC _____

Presión Arterial		
------------------	--	--

	Fecha I	Fecha Fin
TFG		
Proteínas 24 hr		
Creatinina 24 h		
C Prot/crea		
USG renal		
Ácido úrico		
HbA1C		

	Dosis Inicial	Dosis Final
Alopurinol + Dieta		
Dieta		

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo: Comparar la efectividad de la dieta vs dieta más alopurinol en la disminución de las concentraciones en suero del ácido úrico, en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios G 3-4

**Investigador principal: Dr. en C. Arturo Reyes Marín

**Teléfono celular: 5541095262 **Dirección: Avenida Politécnico Nacional No.5160. Col. Magdalena de las Salinas, Del. Gustavo A. Madero. México D.F.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México, consulta externa de nefrología

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La enfermedad renal crónica tiene factores de riesgo modificables y no modificables, el ácido úrico elevado es un factor de riesgo modificable, su control mejora la presión arterial y disminuye el deterioro de la función renal. Se busca definir que intervención es mejor para disminuir sus niveles.

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos comparar 2 intervenciones de tratamiento, basados en la dieta o dieta mas alopurinol sobre la disminución de los niveles de ácido úrico en los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-4.

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la disminución de los niveles de ácido úrico depende de medicamentos y de los cambios en la alimentación, Con este estudio conocerá de manera clara que tratamiento disminuye mejor los niveles de ácido úrico, Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido con la finalidad de implementarlo en la consulta externa de nefrología de manera rutinaria.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se le tomarán muestras de sangre y orina, se realizará una valoración clínica, con peso, talla y signos vitales para anotarlos en una hoja de recolección de datos, se enviará a valoración nutricional para ajuste de sus alimentos diarios, se le harán recomendaciones sobre los medicamentos a utilizar y se le citara para valoración subsecuente durante 6 meses.

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica realizar laboratorios de sangre y orina, posterior a *la toma de sangre*, se puede presentar dolor o se puede llegar a formar un moretón en el sitio de punción, el cual depende de la dificultad técnica y anatómica, se citará para valoración médica, valoración nutricional, ajuste de dieta y aplicación de una hoja de recolección de datos de manera abreviada.

La segunda parte del estudio consistirá en asignarle un grupo de tratamiento, el primero incluirá dieta y el segundo dieta mas alopurinol a dosis de 300 mg/día, durante 6 meses.

Puede haber efectos secundarios como alteraciones dermatológicas, como son rash cutáneo en 3%, eventos gastrointestinales 2%, síndrome de hipersensibilidad al alopurino 1%, fiebre 1%, eventos musculo esqueléticos , así como otros que nosotros desconozcamos.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

M en C. Arturo Reyes Marín

Firma del investigador

Fecha

****7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo:

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)