



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”**

TITULO

VARIACIONES SÉRICAS DEL ACIDO URICO INTER E INTRADIALISIS

**LUGAR:
CIUDAD DE MEXICO**

**P R E S E N T A
DRA. JULISSA DOMINGUEZ SALAZAR**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA**

**ASESOR:
DRA FABIOLA PAZOS PEREZ**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

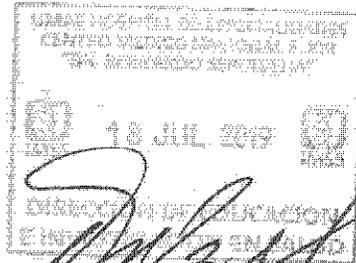


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

PEDRO TRINIDAD RAMOS

JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION
EN NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTORA

FABIOLA PAZOS PÉREZ

ASESORA DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL
(SIGLO XXI)

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 22 de abril de 2019

Mtra. FABIOLA PAZOS PEREZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **VARIACIONES SÉRICAS DE ACIDO URICO INTER E INTRADIALISIS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A. P. R. O. B. A. D. O.**

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-060

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Pedro Zúñiga García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprenta

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres , por ser el mejor ejemplo de superacion y constancia, a ustedes debo todo lo que soy gracias por creer en mi, por compartir mis sueños y hacerlos suyos, sé que la distancia pesa mucho, pero solo en lo fisico, siempre los tengo presentes en cada pensamiento del día.

A mis hermanos, sin su apoyo y ejemplo no hubiera podido alcanzar mi sueño, por acompañarme en este largo pero reconfortante camino.

A mis profesores, por sus enseñanzas, su paciencia y sobre todo por su ejemplo para hacer de mi siempre un mejor medico.

A mi asesora de tesis Dra Fabiola Pazos, por que es un ejemplo en todos los sentidos, por su paciencia para enseñarme, por ser la principal impulsora de mi desarrollo academico, no hay forma de retribuir cada una de las enseñanzas que me ha regalado.

A mis compañeros de residencia, que son mis hermanos por eleccion y se convirtieron en familia haciendo que el camino fuera mas corto y llevadero, muchas gracias.

A mis pacientes, por permitirme aprender a traves de ellos, por la sonrisa que siempre me regalaron a pesar de afrontar momentos dificiles.

A Dios , por el mejor regalo; La vida....

INDICE

I.- RESUMEN.....	6
II.- INTRODUCCION.....	8
III.- ANTECEDENTES.....	9
IV.- JUSTIFICACION.....	16
V.- HIPOTESIS.....	17
VI.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
VII.- OBJETIVOS.....	19
VIII.- MATERIAL Y METODOS.....	20
IX.- RESULTADOS.....	26
X.- DISCUSION.....	30
..	
XI.- CONCLUSIONES.....	34
XI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	35

I.- RESUMEN

VARIACIONES SÉRICAS DEL ACIDO URICO INTER E INTRADIALISIS

INTRODUCCION: La hiperuricemia es una complicación bioquímica de la Enfermedad Renal Crónica sin diálisis (ERC) que tiene implicaciones en la morbimortalidad cardiovascular. Se estima que 40-80% de los pacientes con ERC tienen hiperuricemia y se ha detectado que su prevalencia disminuye una vez que se inicia la terapia de diálisis. Estudios *in vitro* han tratado de definir la cinética de difusión del ácido úrico (AU) entre los glóbulos rojos y el plasma durante la hemodiálisis, encontrando que el AU se difunde pobremente del plasma al eritrocito durante el tránsito sanguíneo a través del filtro y dado su peso molecular bajo (168 Da) es extraído principalmente del plasma y depende en gran medida de la temperatura. Estudios transversales han encontrado descenso del AU en más del 80% posterior a la sesión de hemodiálisis y que inclusive se mantiene reducido en los periodos interdiálisis llegando a sugerir que la terapia farmacológica hipouricemiente pudiese ser innecesaria en pacientes con hiperuricemia.

Por lo que resulta de interés conocer las variaciones séricas del AU durante la sesión inter e intradiálisis en pacientes en hemodiálisis crónica intermitente. Los objetivos de este trabajo son: (1) Conocer las variaciones séricas de los niveles de AU durante las sesiones de hemodiálisis y en el periodo interdiálisis y (2) Determinar si estas variaciones se ven influenciadas por el flujo sanguíneo y del dializado tiempo de tratamiento, temperatura y tasa de ultrafiltración.

MATERIAL Y METODOS: Estudio transversal analítico que incluyó 60 pacientes en Hemodiálisis crónica intermitente. Se determinaron los niveles séricos de AU previo al inicio del tratamiento con hemodiálisis, a los 60, 120, 180 y 240 minutos después del inicio de la sesión. Se midieron además niveles de AU a los 60 y 120 minutos pos-hemodiálisis y las 24 hrs en el periodo interdiálisis. Se tomaron como variables de interés temperatura, flujo sanguíneo y de líquido de diálisis, tasa de ultrafiltración y tiempo de duración de la sesión de hemodiálisis. *Análisis Estadístico:* Se realizó estadística descriptiva y los resultados se expresaron, como medias y DE, frecuencias o medianas con rangos según la distribución de las variables. Para el análisis de variables cuantitativas continuas se realizó ANOVA de medidas repetidas. Así mismo para determinar la correlación entre variables numéricas, se realizó correlación PEARSON. Un análisis de regresión lineal binaria fue realizado para determinar la asociación entre variables.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 60 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 45 (27-79) años, el sexo que predominó fue el femenino (53%). El promedio de los niveles séricos de AU al iniciar la sesión de hemodiálisis fue de 5.6 ± 1.4 mg/dl, 3.6 ± 0.95 mg/dl, 3.8 ± 0.77 mg/dl y 2.16 ± 0.75 mg/dl; basal, los primeros 60, 120 y 180 minutos ($p=0.001$) después del inicio de hemodiálisis respectivamente; mientras que los que recibieron 240 minutos de sesión de hemodiálisis fue de 1.8 ± 0.67 mg/dl. Pos-hemodiálisis fueron de 2.6 ± 0.81 mg/dl, 2.8 ± 0.83 mg/dl y 4.9 ± 1.12 mg/dl a 60, 120 minutos y 24 hrs respectivamente ($p=0.001$). El análisis de correlación lineal, no demostró que las variables flujo sanguíneo, tiempo de sesión y flujo del dializado, impactaran en las variaciones de AU durante la sesión de hemodiálisis; sin embargo la temperatura a los 120 minutos ($p=0.034$, IC 95%, 0.120-2.7) de inicio de la sesión de hemodiálisis y 24 hrs posteriores al término de la misma ($p=0.001$, IC 95%, 2.1-7.47), tienen impacto en las concentraciones séricas de AU a las 24 horas. No existe una correlación entre los niveles de AU y la tasa de ultrafiltración.

CONCLUSIONES: Las concentraciones séricas de AU disminuyen de manera horaria durante la sesión de hemodiálisis de forma similar a la descrita en la literatura y llega a disminuir hasta 60%, veinticuatro horas al término de la sesión de Hemodiálisis. La temperatura corporal influye en los niveles séricos de AU a los 120 min de iniciada la terapia dialítica y 24 hrs posteriores a la misma, que pudiera explicarse por mayor consumo metabólico eritrocitario a estas temperaturas como se ha informado *in vitro*. Las otras variables medidas carecen de impacto en las concentraciones de AU.

DATOS DEL ALUMNO		DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO:		DOMINGUEZ	
APELLIDO MATERNO:		SALAZAR	
NOMBRES:		JULISSA	
TELEFONO:		56 27 69 00 EXTENSION: 21755	
UNIVERSIDAD:		UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO	
FACULTAD:		MEDICINA	
CARRERA:		NEFROLOGIA	
N° DE CUENTA:		517234059	
DATOS DEL ASESOR		DATOS DEL ASESOR	
APELLIDO PATERNO:		PAZOS	
APELLIDO MATERNO:		PEREZ	
NOMBRE:		FABIOLA	
DATOS DE LA TESIS		DATOS DE LA TESIS	
TITULO:		VARIACIONES SERICAS DEL ACIDO URICO, INTER E INTRADIALISIS	
PAGINAS:		36	
AÑO:		2019	
NUMERO DE REGISTRO:		R- 2019- 3301- 066	

II.- INTRODUCCION

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública mundial. La prevalencia de la ERC en los Estados Unidos en 2012 (sin incluir la enfermedad renal en etapa terminal) se estimó en un 13,6% por el Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos. La ERC no solo se limitó al progreso hacia una enfermedad renal en etapa terminal, que requería terapia de reemplazo renal, sino que también se asoció con una alta mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalización y costos de atención médica.¹

Se han reconocido muchos factores de riesgo para el desarrollo y la progresión de la ERC, como la hipertensión, la proteinuria y la diabetes. Se ha considerado que la hiperuricemia está asociada con resultados adversos en la ERC debido a la reducción de la tasa de filtración glomerular por lo que el aumento de ácido úrico (AU) en suero no es simplemente una consecuencia, sino un nuevo factor de riesgo en el desarrollo y la progresión de la ERC.

La mayor parte del AU plasmático es filtrado por el riñón, y el 90% del mismo sufre reabsorción tubular proximal a través del transportador aniónico URAT1, que es el lugar de acción de algunos fármacos uricosúricos como probenecid, benzbromarona y losartán.²

III.- ANTECEDENTES

HOMEOSTASIS DEL ACIDO URICO

El ácido úrico es un producto final del metabolismo de las purinas que se produce principalmente en el hígado y los intestinos, pero también por otros tejidos periféricos como los músculos, el endotelio y los riñones. En condiciones normales, dos tercios del ácido úrico producido se eliminan en la orina y un tercio es eliminado por el árbol biliar. Aunque el ácido úrico se produce predominantemente como un anión urato, bajo pH fisiológico, hay más ácido úrico que urato presente en la orina con un PH entre (5-6).

En el riñón el urato se filtra fácilmente por el glomérulo y posteriormente es reabsorbido por las células tubulares proximales del riñón; la excreción fraccional normal de ácido úrico es del 10%. La membrana celular es impermeable al anión urato en ausencia de transportadores específicos. Aunque el transporte de uratos es un proceso complejo e incompletamente entendido, la eficacia con la que el riñón humano reabsorbe el urato puede contribuir a los niveles más altos de ácido úrico sérico en los seres humanos en comparación con otras especies; esto además de una mutación de uricasa que previene la posterior degradación de ácido úrico en humanos. El transportador de urato humano, URAT1 (codificado por el gen SLC22A12), facilita la reabsorción de ácido úrico en el túbulo contorneado proximal, el GLUT9 (codificado por SLC2A9), un miembro de la familia de transportadores de glucosa se expresa principalmente en el túbulo contorneado proximal en la membrana basolateral. ¹ El estado ácido-base puede afectar la tasa de transporte del AU entre los compartimentos intracelular y extracelular en estados sin enfermedad, las concentraciones intracelulares de AU son más bajas que las extracelulares a pesar de la producción intracelular de AU, en parte debido al potencial de membrana negativo y al menor Ph celular que favorece el flujo de AU. la relación entre el Ph intracelular y extracelular puede causar grandes diferencias en la relación concentración de la forma no

disociada (transportada) de AU en el interior y el exterior de la membrana celular, a medida que el Ph intracelular disminuye de 7.4 a 6.6, las concentraciones de AU intracelular disminuyen debido a que progresivamente se disocia menos AU; con un Ph intracelular menor de 7.2, se produce un flujo de Au contra un gradiente de concentración, impulsado por el gradiente de Ph de la membrana a través de cotransporte de AU con iones de hidrógeno. el pH intracelular o el potencial de membrana celular pueden tener un efecto importante Sobre el transporte de la UA y su volumen de distribución. ²⁴

HIPERURICEMIA NIVELES DE REFERENCIA

el nivel de AU está rigurosamente controlado por el equilibrio entre la producción de ácido úrico y la excreción, estudios recientes han demostrado que el nivel de AU está significativamente asociado con el desarrollo de hígado graso no alcohólico, así como de la progresión de la Enfermedad Renal Crónica .En cuanto a los niveles de referencia para hombres se describen entre 3.5–8.7mg / dL y en el caso de las mujeres es de 2.5–6.9mg / dL. La media del ácido úrico en el sexo femenino premenopáusico es menor que en las posmenopáusicas este aumento puede estar relacionado con la pérdida de estrógenos en el período postmenopáusico. ⁴ Sobre la base de las propiedades fisicoquímicas del AU, la hiperuricemia se define como concentraciones séricas de AU superiores a 6,8 mg / dL (medidas por métodos enzimáticos automatizados), que es el límite de la solubilidad del AU a temperatura y pH fisiológicos. Hasta la fecha, todavía existe un debate en cuanto a qué concentración sérica de AU, dadas las grandes variaciones entre personas sanas e individuos con altos niveles de AU y sin manifestaciones clínicas de gota. ²⁴

MECANISMOS DE DAÑO RENAL EN LA HIPERURICEMIA

La hiperuricemia se define como el aumento del ácido úrico por encima de su punto de solubilidad en agua (6,8 mg/dl) y puede aparecer por una sobreproducción, una disminución en la excreción o ambos procesos. Los cristales de ácido úrico se adhieren a la superficie de las células epiteliales renales e inducen una respuesta inflamatoria, La proteína-1 quimioatrayente de monocitos puede ser uno de los mediadores de quimiocinas asociados con la inflamación localizada, además la uricosuria masiva con deposición de cristales intrarrenales obstruye el tubulo renal y aumenta el riesgo de formación de cálculos renales para reducir la TFG. Por otro lado, cada vez más estudios sugieren que el ácido úrico estimula directamente la proliferación de células musculares lisas vasculares en las arteriolas aferentes y causa un aumento en la presión hidrostática glomerular, que induce hipertensión glomerular y da lugar a hipertrofia glomerular y esclerosis. Además, el aumento de los niveles de ácido úrico podría inducir estrés oxidativo y disfunción endotelial, dando como resultado una resistencia vascular renal elevada y un flujo sanguíneo renal reducido.

Estudios en ratas con hiperuricemia mostraron un aumento factores de inflamación (TNF-a), marcadores fibróticos (TGF-b) y oxidativos (HO-1), junto con fibrosis renal confirmada por biopsia. Un reciente estudio de biopsia renal de 167 pacientes japoneses con ERC encontró que un nivel de Acido urico por encima de 7.2 mg / dL se asoció con engrosamiento de la pared arterial renal y hialinosis compatible con arteriopatía renal .³

HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL CRONICA

La hiperuricemia es un rasgo distintivo de la gota y también es un factor de riesgo sospechado para las condiciones que acompañan al síndrome metabólico, como hipertensión, diabetes mellitus, y enfermedades cardiovasculares.

El ácido úrico puede causar daño renal agudo, especialmente en la lisis tumoral síndrome por precipitación y obstrucción en túbulos. El ácido úrico también puede causar ERC y su progresión al causar disfunción endotelial, activación del sistema renina angiotensina aldosterona, inflamación y estrés oxidativo. La hiperuricemia asociada con hiperuricosuria produce enfermedad renal por el depósito intraluminal de cristales en los túbulos colectores de la nefrona, de una forma similar al depósito de cristales en la artropatía gotosa. Los cristales de ácido úrico tienen la capacidad de adherirse a la superficie las células epiteliales renales e inducen una respuesta inflamatoria aguda.

las principales lesiones que produce la hiperuricemia a nivel renal son glomeruloesclerosis, arteriopatía y fibrosis intersticial.

Las personas con niveles séricos de ácido úrico aumentados secundarios a la ingesta elevada de purinas en la dieta también tienen un pH urinario inferior al normal, lo que favorece incluso más ácido úrico en la orina que el urato. Teniendo en cuenta que el ácido úrico es menos soluble que el urato, este medio favorecería la formación de cristales de ácido úrico. Los cristales de ácido úrico tienen la capacidad de adherirse a la superficie de las células epiteliales renales e inducir una respuesta inflamatoria aguda en dichas líneas celulares. Además de un mayor riesgo de formación de cálculos renales, se ha demostrado que estos efectos reducen la tasa de filtración glomerular.³

Contrariamente a la función de los cristales de ácido úrico en la enfermedad renal, los efectos no cristalinos del ácido úrico siguen siendo polémicos porque, en concentraciones

fisiológicas, el urato es un poderoso antioxidante que puede eliminar superóxidos, radicales hidroxilo y oxígeno. Sin embargo, datos recientes pueden implicar hiperuricemia leve en el inicio y la progresión de la enfermedad renal. La hiperuricemia inducida experimentalmente en ratas conduce a niveles reducidos de nitrito en la orina y a hipertensión arterial sistémica y glomerular. Los últimos 2 se pueden prevenir con la suplementación de L-arginina, lo que sugiere que el ácido úrico puede causar disfunción endotelial. Esta conclusión, aunque controvertida, está respaldada por estudios experimentales in vitro que muestran que el ácido úrico disminuye la producción de óxido nítrico y también puede conducir al agotamiento del óxido nítrico. Además de un papel potencial en la disfunción endotelial, se ha informado que la hiperuricemia experimental causa una arteriopatía renal aferente y fibrosis tubulointersticial en el riñón mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. También se ha demostrado que el ácido úrico activa la fosfolipasa A2 citoplásmica y el factor nuclear de factor de transcripción inflamatorio - B (NF - B), lo que conduce a la inhibición de la proliferación celular tubular proximal in vitro. Otras secuelas informadas de aumento de los niveles séricos de ácido úrico incluyen la producción sistémica de citocinas, como el factor de necrosis tumoral, y la expresión local de quimiocinas, como la proteína 1 quimiotáctica de monocitos en el riñón y la ciclooxigenasa 2 (COX-2) en los vasos sanguíneos.

Los inhibidores de la xantina oxidasa, que incluyen alopurinol y febuxostat, inhibieron la formación de especies de oxígeno (ROS) y también mejoraron varias medidas diferentes de disfunción endotelial en la ERC.⁹ Además, los inhibidores de la xantina oxidasa pueden disminuir la presión hidrostática glomerular y aliviar el daño renal al reducir el nivel de ácido úrico.⁵

GOTA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

La gota es una afección artrítica inflamatoria que aparece cuando los cristales de urato se acumulan en las articulaciones y otros tejidos. El urato es poco soluble, estando el nivel normal de concentración de uratos en suero cerca del límite de solubilidad.⁸ Cuando este nivel supera el umbral de solubilidad (6,8 mg/dl a 37 oC), es más probable que se formen cristales, aunque dos tercios de los sujetos con hiperuricemia no tienen gota y permanecen asintomáticos. A pesar de que la gota es menos común en mujeres, su incidencia y prevalencia aumentan después de la menopausia, al perderse el efecto uricosúrico de los estrógenos. Sin embargo, desconocemos la prevalencia de gota en los pacientes con ERC. Ifudu et al. mostraron que, entre pacientes con ERC avanzada, la prevalencia de artropatía gotosa era de un 6.5% y desaparecía casi por completo cuando los pacientes entraban en diálisis.¹¹ Datos similares fueron publicados en un estudio epidemiológico japonés con una prevalencia de un 14% entre pacientes con ERC, descendiendo hasta un 2.8% en pacientes en diálisis. Pueden existir diferentes causas que expliquen la poca prevalencia de esta entidad entre pacientes en diálisis, aunque no se conocen con certeza. Se especula sobre la reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias tras la estimulación de los cristales de urato monosódico, sobre la existencia de un posible factor promotor de la artropatía gotosa que se eliminaría con la diálisis o sobre la disminución del *pool* corporal de ácido úrico con la diálisis. Estudios han tratado de definir la cinética de difusión entre los glóbulos rojos y el plasma durante la diálisis para el ácido úrico, encontrándose que el ácido úrico apenas se difunde del plasma al eritrocito durante el tránsito sanguíneo a través del hemodializador y por ende es extraído principalmente del plasma. Como consecuencia, se produce un importante proceso de equilibrio in vitro en la sangre extraída en la salida del dializador; la tasa de equilibrio depende en gran medida de la temperatura y para lograr un equilibrio completo a temperatura ambiente, en el caso del ácido úrico se necesitaron de 2

a 3 horas. Otro estudio encontró que los niveles de ácido úrico se mantienen reducidos en los pacientes con Hemodiálisis sugiriendo que tal vez la terapia hipouricemiante sea innecesaria en este grupo de pacientes.¹²

ACLARAMIENTO DE ACIDO URICO EN HEMODIALISIS

El aclaramiento de AU en suero en Hemodiálisis (HD) sigue un patrón similar al de la urea. Específicamente, permite que el AU se difunda fácilmente en el efluente de diálisis a una tasa que es directamente proporcional al flujo sanguíneo prescrito (Q_b), el flujo de dializado (Q_d) y el gradiente entre la AU en el suero y el dializado. En general, para sesiones de HD de 180-240 minutos a velocidades de Q_b de 280-350 ml / min y velocidades de Q_d de 500 ml / min, la proporción de eliminación de UA combinada única es del 60% al 70% con dializadores de alto flujo y del 50% al 55% con dializadores de bajo flujo. Como se esperaba, la fracción de UA eliminada durante cada hora de una sesión de HD disminuye en un 35% en la primera hora de HD, un 28% durante la segunda hora, un 21% durante la tercera hora y un 16% en la hora final. Las concentraciones séricas promedio de Au en el tiempo (es decir, el promedio de las mediciones pre y post-HD) proporcionarían niveles de AU significativamente diferentes a los basados únicamente en las mediciones pre-HD. Varios estudios demostraron que después de una sesión de HD, los niveles séricos de AU suben de 1.1 a 2.4 mg / dL en las primeras 24 H .

JUSTIFICACION

La hiperuricemia es un factor importante para la progresión del daño renal y en pacientes con enfermedad renal crónica y algún tipo de terapia de reemplazo renal, se ha asociado a inflamación crónica y representa un factor predictor de mortalidad, sobre todo de origen cardiovascular,

Existen múltiples terapias farmacológicas adyuvantes al control de los niveles de ácido úrico, sin embargo se desconoce con certeza la influencia que tienen el tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, sobre los niveles de ácido úrico, por lo que hasta el momento no se cuenta con estudios que puedan predecir los niveles de ácido úrico previo, durante y posterior a las sesiones de hemodiálisis.

Se desconoce si además de la temperatura, el tiempo de la sesión, el flujo del acceso vascular o flujo del dializante impacten en los niveles séricos de ácido úrico por lo que resulta interesante analizar el comportamiento de los niveles de ácido úrico durante la sesión de hemodiálisis y en el periodo interdialítico.

HIPOTESIS

Los niveles de ácido úrico disminuyen durante el transcurso de la sesión de hemodiálisis con efecto de rebote en el periodo interdialisis.

Existe correlación negativa entre el flujo sanguíneo, tasa de ultrafiltración, flujo del dializado, con los niveles de ácido úrico,

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿Cuáles son las variaciones de los niveles séricos de ácido úrico en el periodo, inter e intradialisis en pacientes en hemodiálisis crónica
- ¿Existe correlación entre el flujo sanguíneo, tiempo de tratamiento, temperatura, tasa de ultrafiltración y flujo del dializado con los niveles de ácido úrico?

OBJETIVOS

GENERAL

- Medir los niveles séricos de ácido úrico, inter e intradialisis en paciente en hemodiálisis crónica
- Correlacionar los niveles de ácido úrico con flujo sanguíneo, tiempo de tratamiento, temperatura y la tasa de ultrafiltración.

PARTICULAR

- Conocer si Influye el flujo sanguíneo, tiempo de tratamiento, temperatura y flujo del dializado sobre los niveles de ácido úrico

MATERIAL Y METODOS

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal y analítico.

2.- UNIVERSO DE TRABAJO

El estudio se realizó en la unidad de hemodiálisis del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, en pacientes con insuficiencia renal crónica de cualquier causa, que se encuentran en hemodiálisis intermitente tres sesiones a la semana, en el periodo comprendido de febrero del 2019 a mayo del 2019.

4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION

- Edad \geq 18 años
- Genero indistinto
- Enfermedad renal crónica de cualquier etiología en hemodiálisis con 3 sesiones por semana con duración mínima de 9 hrs semanales
- Pacientes con angioaccesos funcionales.
- Sin tratamiento farmacológico hipouricemiante, al menos de 1 semana.
- Anúricos

4.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No acepten participar en el estudio
- Que cursen con proceso infeccioso agudo o crónico a cualquier nivel
- Que cursen con proceso neoplásico activo

4.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Disfunción aguda del angioacceso durante la toma de muestras
- Que no concluya las tomas sanguíneas programadas
- Que revoque el consentimiento informado.

5 - PROCEDIMIENTOS

Previo a la firma de consentimiento informado, se registraron variables demográficas de la población a estudiar cómo son edad, sexo, IMC, tiempo en hemodiálisis, tipo de acceso vascular y Tasa de Ultrafiltración. Se registraron además la prescripción de hemodiálisis de cada paciente. Se tomaron muestras de sangre de 3 ml directamente de acceso vascular previo a la conexión del paciente a la máquina de hemodiálisis. Se tomaron muestras seriadas a través de la línea arterial del circuito extracorpóreo a los 60, 120, 180 y 240 minutos de sesión según corresponda. A las 2 horas y a las 24 hrs. después de terminada la sesión de hemodiálisis se tomaron muestra de sangre de 3 ml vía periférica.

Todas las muestras se tomaron con jeringa estéril, se colocaron en tubo de bioquímica con gel BD Vacutainer SST (R) REF368159, se centrifugaron a 3500 revoluciones durante 15

minutos, almacenando muestra a 4 grados centígrados, siendo procesada en un periodo no mayor a 48 h.

6.- ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables cualitativas del estudio se utilizó frecuencia y porcentaje y se contrastó diferencia entre los grupos a través de χ^2 . Para variables cuantitativas continuas se realizó la prueba de Kolmogorov- Smirnov para determinación la distribución normal de los datos. Se realizó estadística descriptiva y los resultados se expresaron en media y desviación estándar según corresponda. Para la correlación de variables numéricas se realizó correlación de Pearson.

En el análisis de los valores de ácido úrico pre, intra y poshemodialisis se realizó análisis ANOVA de medidas repetidas.

VIII.-CONSIDERACIONES ETICAS

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo de los aspectos éticos de las investigaciones en humanos, capítulo I, Artículo 17, Sección III. Se anexa hoja de consentimiento informado. Las hojas de recolección de datos y listado de pacientes en tratamiento se mantendrán en absoluta confidencialidad entre el paciente y el investigador principal. Este protocolo será sometido a su aprobación por el comité local de investigación en salud (CLIES) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como a sus respectivas comisiones científica, de ética y bioseguridad.

Marco Legal: Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas. Los procedimientos propuestos son acordes con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Se considera que los sujetos sometidos a este estudio tendrán un riesgo mayor al mínimo, por lo que se solicitará la firma de una carta de consentimiento informado antes de iniciar el mismo.

Riesgo de la Investigación: Dado que este protocolo incluye la toma de muestras sanguíneas, esta investigación se clasifica con un estudio de riesgo mínimo.

Contribuciones y Beneficios: permitirá tomar medidas terapéuticas de manera oportuna, como el ajuste de parámetros hemodialíticos así como determinar la necesidad de coadyuvancia farmacológica para lograr niveles recomendados de ácido úrico.

Balance Riesgo Beneficio: en base al riesgo de punciones para obtener muestras sanguíneas con adecuada técnica, bajo condiciones asépticas, confieren un riesgo leve asociado a complicaciones locales, como eritema, infiltración, induración, hematoma. El beneficio se basa en la posibilidad de ajuste terapéutico oportuno con el fin de evitar complicaciones sobre todo asociada al aumento de riesgo cardiovascular.

Confidencialidad: Todos los pacientes que ingresen al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y médicos. Las hojas de recolección de datos serán mantenidas en los expedientes. Los reportes de la investigación, como los artículos publicados o presentaciones en congresos y foros académicos, no llevarán ningún dato personal de los participantes.

Selección de Participantes: Antes de invitar a cada paciente a participar en el proyecto, se le explicará ampliamente su patología y las estrategias terapéuticas que le corresponden al momento, así como la posibilidad de participación en la investigación y los riesgos y potenciales beneficios que pueden derivar de ello. Si el paciente decide no ser seleccionado para el protocolo se continuará su tratamiento tal y como está indicado de acuerdo al Servicio de Nefrología o Unidad de hemodiálisis del Hospital de Especialidades de CMN

“Siglo XXI”, acordes a la norma oficial mexicana vigente y la normativa del IMSS. Sólo podrán ser seleccionados para este estudio los derechohabientes activos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación.

XII.- RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características demográficas de la población se muestran en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 45 (27-79) años, el sexo que predominó fue el femenino con un total de 32 pacientes (53%). En lo que respecta a las características de la sesión de hemodiálisis, la mediana de tiempo fue de 3.5 hrs (3-4), la mitad de los pacientes (50%) recibió sesión de hemodiálisis de 3 horas y el resto de 4 horas; los accesos vasculares que predominaron fueron los semipermanentes (83%), el flujo sanguíneo otorgado fue de 350 (250-400) ml/min. Los niveles de hemoglobina sérica fueron 9.36 ± 1.72 g/dl, de albúmina sérica de 3.6 (2.7-4.7) mg/dl, pH sanguíneo venoso de 7.34 ± 0.063 . La tasa de ultrafiltración promedio fue de 11.84 ± 3.5 ml/kg/h

Con base en los niveles de AU al inicio de la sesión de hemodiálisis, se clasificó en Hiperuricemia a 19 pacientes (32%), en normouricemia a 41 pacientes (68%); ningún paciente presentó cifras menores a 3 mg/dl. En el periodo interdialisis solo el 20% de los pacientes se mantuvieron con hiperuricemia.

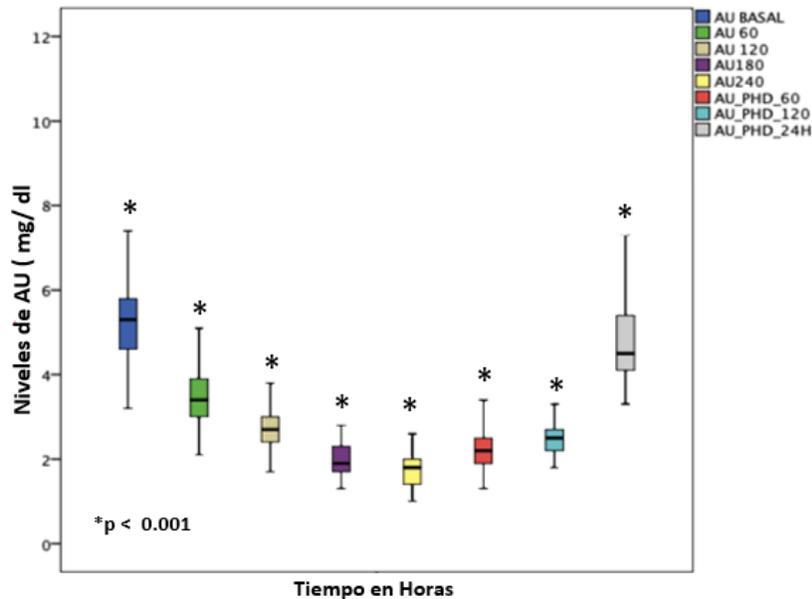
Tabla 1. Características de demográficas de la población.

N = 60	
SEXO	
Masculino	28(47%)
Femenino	32 (53%)
Edad (años)	45 (27-79)
Tiempo (horas)	3.5 (3-4)
ACCESO VASCULAR (%)	
Semipermanente	50 (83%)
Fístula arteriovenosa	10 (17%)
Flujo sanguíneo (ml/min)	350 (250-400)
Hemoglobina sérica (g/dl)	9.36 (+/- 1.72)
Albúmina sérica (g/dl)	3.6 (2.7 -4.7)
pH venoso al inicio de la sesión	7.34 (+/+ 0.063)
Tasa de ultrafiltración (ml/kg/hr)	11.84 ± 3.5
Niveles de ácido úrico (mg/dl)	
Basal	5.6 ± 1.41
60 minutos (AU60)	3.6 ± 0.95
120 minutos (AU120)	2.7 ± 0.77
180 minutos (AU180)	2.1 ± 0.75
240 minutos(AU240)	1.8 ± 0.67
60 minutos pos hemodiálisis (AU_PHD_60)	2.6 ± 0.81
120 minutos pos hemodiálisis (AU_PHD_120)	2.8 ± 0.83
24 horas pos hemodiálisis (AU_PHD_24)	4.9 ± 1.12
Temperatura (°C)	
60 minutos	35.80 ± 0.49
120 minutos	35.82 ± 0.40
180 minutos	35.86 ± 0.39
240 minutos	35.86 ± 0.39
60 minutos pos hemodiálisis	35.79 ± 0.39
120 minutos pos-hemodiálisis	36.26 ± 0.22
24 horas pos-hemodiálisis	36.26 ± 0.27

El promedio de los niveles séricos de AU al iniciar la sesión de hemodiálisis fue de 5.6 ± 1.4 mg/dl, 3.6 ± 0.95 mg/dl, 3.8 ± 0.77 mg/dl y 2.16 ± 0.75 mg/dl basal, en los primeros 60, 120 y 180 minutos después del inicio de hemodiálisis respectivamente. En los pacientes que recibieron 240 minutos de sesión de hemodiálisis fue de 1.8 ± 0.67 mg/dl. Pos-hemodiálisis fueron de 2.6 ± 0.81 mg/dl, 2.8 ± 0.83 mg/dl y 4.9 ± 1.12 mg/dl a 60, 120 minutos y 24 hrs pos-

hemodialisis respectivamente. Estas variaciones de los niveles séricos de AU durante las sesiones de hemodiálisis, se muestra en a Figura 1.

Figura 1. Variaciones séricas del ácido úrico durante la sesión de Hemodiálisis



El porcentaje de reducción de AU fue de 38%, 25%, 20% y 17%, a los 60, 120, 180, 240 minutos respectivamente después del inicio de la sesión de hemodiálisis; con un incremento del 44% a los 60 minutos y de 7% a los 120 minutos posterior a la sesión de hemodiálisis. A las 24 hrs se incrementó un 75%. En el análisis ANOVA se demuestra que existe diferencia significativa entre todas las mediciones de los niveles de AU ($p=0.001$).

El análisis de correlación lineal bivariado, no demostró que las variables flujo sanguíneo, tiempo de sesión, flujo del dializado, niveles de albúmina, hemoglobina séricas y pH inicial, impactaran en las variaciones de AU durante la sesión de hemodiálisis; sin embargo la temperatura a los 120 minutos ($p=0.034$, IC 95%, 0.120- 2.7) de inicio de la sesión de hemodiálisis y 24 hrs posteriores al término de la misma ($p=0.001$, IC 95%, 2.1-7.47), tienen impacto en las concentraciones séricas de AU a las 24 horas.

Existe una correlación negativa no significativa entre los niveles de AU y la tasa de ultrafiltración, sin embargo, existe una tendencia a mostrarse significativo a lo largo del tiempo. (Figura 2)

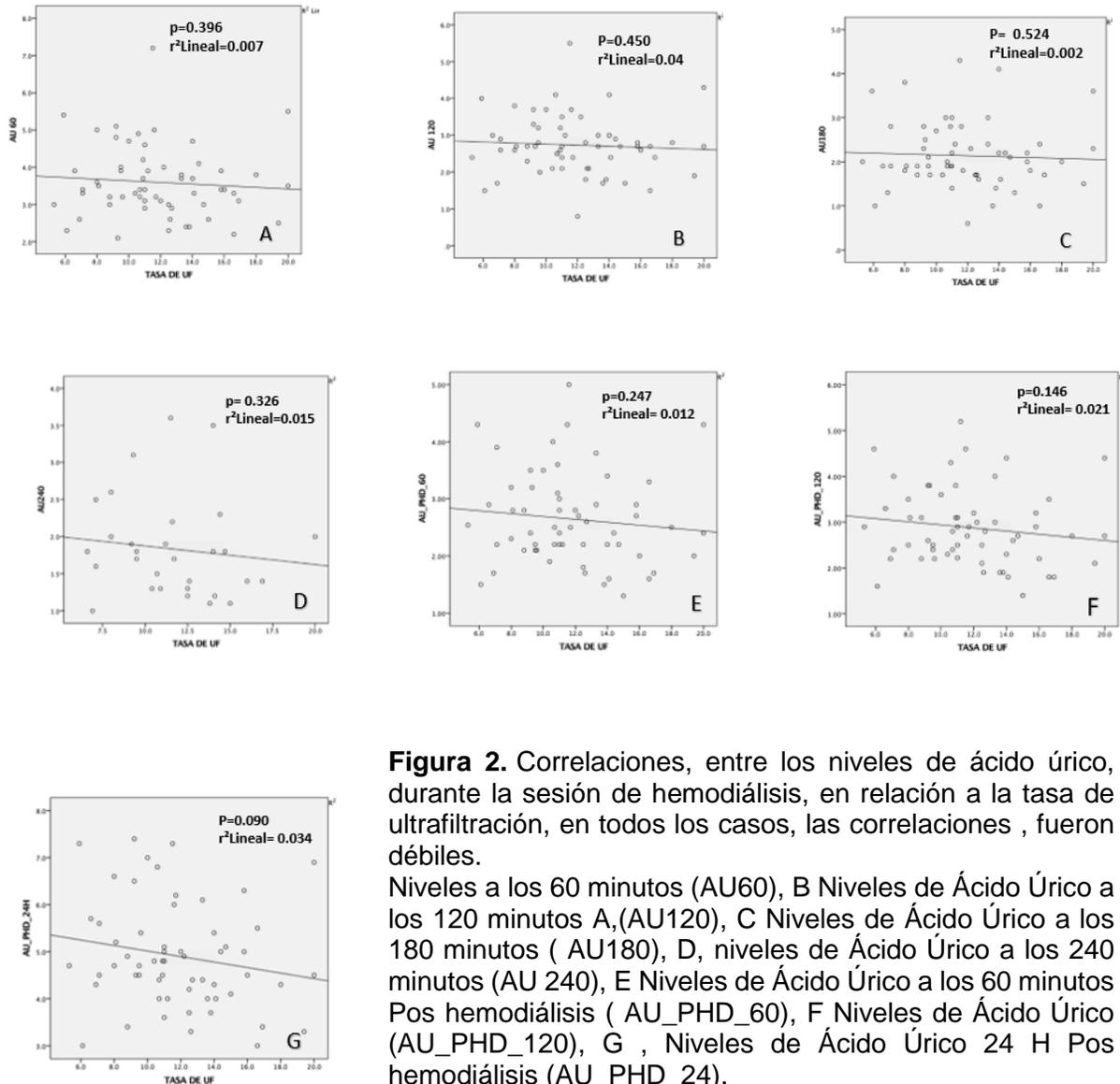


Figura 2. Correlaciones, entre los niveles de ácido úrico, durante la sesión de hemodiálisis, en relación a la tasa de ultrafiltración, en todos los casos, las correlaciones, fueron débiles.

Niveles a los 60 minutos (AU60), B Niveles de Ácido Úrico a los 120 minutos (AU120), C Niveles de Ácido Úrico a los 180 minutos (AU180), D, niveles de Ácido Úrico a los 240 minutos (AU 240), E Niveles de Ácido Úrico a los 60 minutos Pos hemodiálisis (AU_PHD_60), F Niveles de Ácido Úrico (AU_PHD_120), G, Niveles de Ácido Úrico 24 H Pos hemodiálisis (AU PHD 24).

DISCUSIÓN

En este estudio se determinaron las variaciones séricas del AU, inter e intradialisis, tomando en cuenta diversos factores que según la literatura, pueden influir directamente en el comportamiento cinético de dicha molécula.

El peso molecular del AU es de 168 Da, lo que la clasifica como una molécula de bajo peso molecular (similar a la urea), por lo tanto, su mecanismo de eliminación en las terapias dialíticas es la difusión. En la hemodiálisis se elimina directamente del plasma, pero su eliminación del compartimento intracelular no es tan eficaz como la de la urea.

Los niveles séricos de AU tienen un amplio rango en pacientes que reciben Hemodiálisis y diálisis peritoneal, y pueden diferir significativamente entre los estudios. En pacientes con hemodiálisis el promedio reportado es 7.7 mg/dL (rango de 5.2 a 11.5 mg/dL), encontrado hiperuricemia (niveles de AU \geq 7 mg/dL) en 40 % a 80% de todos los pacientes con hemodiálisis y 18% de los pacientes con hemodiálisis en lista de espera para trasplante renal. En nuestra población el 32% de los sujetos tuvieron hiperuricemia, considerando niveles de AU \geq 6 mg/dL) y persistieron con ella 20% en las 24 hrs posteriores a la sesión de hemodiálisis. A pesar de que el porcentaje de pacientes con hiperuricemia es menor a lo reportado en la bibliografía, la interpretación de los niveles séricos de AU en pacientes con hemodiálisis y cualquier intento de comparar los niveles de AU entre los estudios deben realizarse con precaución ya que los niveles circulantes de AU dependen de los parámetros de prescripción de Hemodiálisis y factores dietéticos.

Suliman et al.²⁶ demostraron, en 298 pacientes en estadio 5 de ERC seguidos durante un tiempo medio de 6 años, que los niveles elevados de AU aumentaban la mortalidad global y cardiovascular; cada incremento de 1 mg/dl de AU se asocia con un aumento de riesgo de un 17% en mortalidad global y un 16% en mortalidad cardiovascular. Por lo que la

decisión de mantener el tratamiento hipouricemiante en los pacientes en hemodiálisis aun es controversial.

El AU se difunde fácilmente en el efluente de diálisis a una tasa que es directamente proporcional al flujo sanguíneo prescrito, el flujo de dializado y el gradiente entre el AU en suero y el dializado.

Descombes et al²⁵ realizó estudios *in vivo* e *in vitro* para examinar la cinética de difusión del AU entre plasma y los glóbulos rojos. En dicho estudio se incubaron eritrocitos a temperatura ambiente y a 4 grados centígrados y se realizaron mediciones de los niveles de AU, el análisis de balance de masa mostró que el AU solo se elimina del volumen plasmático y que prácticamente no se difunde de los glóbulos rojos a plasma durante el corto lapso de tiempo que pasa la sangre a través del dializador además de que a temperatura ambiente los niveles sanguíneos de AU son mas bajos que a temperaturas menores.

En nuestro estudio la temperatura tiene impacto en las concentraciones de AU solamente a los 120 (p=0.034, IC 95%, 0.120- 2.7) minutos de inicio de la sesión de hemodiálisis, y 24 hrs posteriores al término de la misma (p=0.001, IC 95%, 2.1–7.47), ya que en el periodo interdiálisis la temperatura corporal fue mayor que durante la sesión de hemodiálisis.

En general, para sesiones de Hemodiálisis de 180-240 minutos a tasas de flujo sanguíneo de 280-350 ml/min y tasas de líquido de diálisis de 500 ml/min, la relación de eliminación de AU es de 60% a 70% con dializadores de alto flujo 61-64 y 50%-55% con dializadores de bajo flujo.

Tomodoshi y Park, ²⁷encontraron en población japonesa que la fracción de remoción del AU durante cada hora de hemodiálisis declina durante el tratamiento, así como caen las concentraciones de AU sérico. Las sesiones de hemodiálisis fueron con flujos máximos del acceso y flujo del dializado acorde al mismo y con dializadores de alto flujo. Durante la primera hora la reducción fue del 35%, durante la segunda hora del 28%, en la tercera hora del 21% y de 16% al final de la sesión. El total de remoción de AU en una sesión de hemodiálisis en promedio fue de 1g en pacientes con niveles de AU mayores de 6.8 mg/dl. En nuestro estudio encontramos porcentajes similares, siendo de 38%, 25%, 20% y 17% a los 60, 120, 180 y 240 minutos de inicio de la sesión de hemodiálisis, las características de la sesión de hemodiálisis fueron similares.

Shahbazian et al encontró en una población de 20 pacientes iraníes en hemodiálisis con sesiones de 4 hrs tres veces por semana y con fístulas arteriovenosas (edad promedio de 61.6 ± 9.9 años) un promedio de AU antes de la sesión de hemodiálisis de 7.4 ± 3.8 mg/dl, después de la hemodiálisis estas concentraciones redujeron a 2.5 ± 1.8 mg/dl, calculando un descenso del 64.6% ($p < 0.001$, IC 95% 21.81 - 32.28).

Un estudio español realizado en 96 pacientes con hemodiálisis crónica encontró una reducción de los niveles de AU del 80% (IC 95% 78.4-82.0) inmediatamente después de terminada la sesión de hemodiálisis. El promedio de edad de estos sujetos fue de 66.5 años, fueron catalogados con hiperuricemia 43% de ellos y 21.6% con gota. En este estudio el $kt/v > 1.3$ ($p = 0.006$) y el flujo sanguíneo > 400 ml/min ($p = 0.004$) se asociaron significativamente a la disminución de los niveles de AU en términos de hiperuricemia.

En nuestro estudio predominaron pacientes más jóvenes (mediana 45 años) que en los estudios ya comentados y solo el 32% se catalogaron con hiperuricemia. El porcentaje de reducción de los niveles de AU fue menor (68%) aunque significativo ($p = 0.0001$), sin

embargo no se asoció al flujo sanguíneo, flujo del dializado y no realizaron mediciones de kt/v . El tipo de acceso vascular y el flujo sanguíneo no tuvo influencia en la disminución de los niveles de AU, sin embargo solo 17% de nuestra población tenían fistula arteriovenosa y manejaron flujos mayores a 400 ml/min.

Otra variable de medida fue la tasa de ultrafiltración, la cual no se correlacionó con los niveles de AU, sin embargo, se observa una tendencia a incrementar su significancia en las mediciones de AU al término de la sesión de hemodiálisis, la cual probablemente pudiese haberse observado con un tamaño de muestra mayor.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron: el tamaño de muestra y el incluir un pequeño número de pacientes con fistulas arteriovenosas.

CONCLUSIONES

Las concentraciones séricas de AU disminuyen de manera horaria durante la sesión de hemodiálisis de forma similar a la descrita en la literatura y llega a disminuir hasta 60%, veinticuatro horas al término de la sesión de Hemodiálisis. La temperatura corporal influye en los niveles séricos de AU a los 120 min de iniciada la terapia dialítica y 24 hrs posteriores a la misma, que pudiera explicarse por mayor consumo metabólico eritrocitario a estas temperaturas como se ha informado *in vitro*. Las otras variables medidas carecen de impacto en las concentraciones de AU.

XI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jalal D, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(1):134-146.
- 2.- Mozdalifa M , Fadul O , Effect of Hemodialysis on Serium Uric Acid, Urea, Creatinine and Albumin Level in Chronic Renal Failure Patient. *Pyrex Journal of Biomedical Research*. 2016 :2985-8852.
- 3.- Tsai C, Lin S, Kuo C, Huang C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0170393.
- 4.- Das M, Borah N, Ghose M, Choudhury N. Reference Ranges for Serum Uric Acid among Healthy Assamese People. *Biochemistry Research International*. 2014;2014:1-7.
- 5.- Arenas M, Soriano R, Oliveira E, Trigo C, Andres M, Pascual E. Serum Uric Acid Levels Reduction Under Hemodialysis Replacement Therapy: Urate-Lowering Agents Appear Unnecessary. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018;33(suppl_1):i571-i572.
- 6.- Nemat E, khosravi A, Einollahi B, Meshkati M, Taghipour M, Abbaszadeh S. The relationship between dialysis adequacy and serum uric acid in dialysis patients; a cross-sectional multi-center study in Iranian hemodialysis centers. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2016;6(2):142-147.
- 7.- Vargas-Santos A, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;70(3):422-439.
- 8.- Cohen S, Kimmel P, Neff R, Agodoa L, Abbott K. Association of Incident Gout and Mortality in Dialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(11):2204-2210.
- 9.- Latif W, Karaboyas A, Tong L, Winchester J, Arrington C, Pisoni R et al. Uric Acid Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Hemodialysis Population. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(10):2470-2477.
- 10.-Srivastava A, Kaze A, McMullan C, Isakova T, Waikar S. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;71(3):362-370.
- 11.- Ifudu O, Tan C, Dulin A, Delano B, Friedman E. Gouty Arthritis in End-Stage Renal Disease: Clinical Course and Rarity of New Cases. *American Journal of Kidney Diseases*. 1994;23(3):347-351.
- 12.- Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, KIMURA H et al. Frequency of Gouty Arthritis in Patients with End-stage Renal Disease in Japan. *Internal Medicine*. 2005;44(7):706-709.
- 13.-Ishii T, Taguri M, Tamura K, Oyama K. Evaluation of the Effectiveness of Xanthine Oxidoreductase Inhibitors on Haemodialysis Patients using a Marginal Structural Model. *Scientific Reports*. 2017;7(1).

- 14.- Serum Uric Acid levels and Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Renal Nutrition*. 2008;18(3):S31.
- 15.- Chang C, Wu C, Liu L, Chou R, Kuo C, Huang P et al. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in non hypertensive and nondiabetic individuals: The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
- 16.-Mozdalifa M , Fadul O , Effect of Hemodialysis on Serium Uric Acid, Urea, Creatinine and Albumin Level in Chronic Renal Failure Patient. *Pyrex Journal of Biomedical Research*. 2016 :2985-8852.
- 17.- Tsai C, Lin S, Kuo C, Huang C. Serum Uric Acid and Progression of Kidney Disease: A Longitudinal Analysis and Mini-Review. *PLOS ONE*. 2017;12(1):e0170393.
- 18.- Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I et al. Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function. *Diabetes Care*. 2011;35(1):99-104.
- 19.- El Ridi R, Tallima H. Physiological functions and pathogenic potential of uric acid: A review. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(5):487-493.
- 20.- Park C, Obi Y, Streja E, Rhee C, Catabay C, Vaziri N et al. Serum uric acid, protein intake and mortality in hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;;gfw419.
- 21.- Das M, Borah N, Ghose M, Choudhury N. Reference Ranges for Serum Uric Acid among Healthy Assamese People. *Biochemistry Research International*. 2014;2014:1-7.
- 22.- Jalal D, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(1):134-146.
- 23.- Arenas M, Soriano R ,Oliveira E, Serum uric acid lowering treatment appears unnecessary during hemodialysis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 33, Issue suppl_1, May 2018, Pages i571–i572,
- 24.- Murea M, Tucker B, The physiology of uric acid and the impact of end-stage kidney disease and dialysis, *Seminars in Dialysis*. 2019;32:47–57
- 25.- Descombes E , Jutzet A , Perriard F, Diffusion Kinetics in Blood during Haemodialysis and in vivo Clearance of Inorganic Phosphate, *Blood Purification*, 2001;19:4–9.
- 26.- Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:761