



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

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN:**  
**NEFROLOGÍA**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**Efecto Uricosúrico de Losartán en Pacientes con Enfermedad Renal  
Crónica G1-G3 de KDIGO atendidos en la consulta externa del Hospital  
Juárez de México-SSA.**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:**

**ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dr.OBETH VALENCIA PEÑALOZA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR.EN C.FERNANDO ARTURO REYES MARIN**

**CIUDAD DE MÉXICO ;2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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**

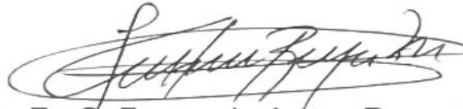
**Efecto Uricosúrico de Losartán en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica G1-G3 de KDIGO atendidos en la consulta externa del Hospital Juárez de México-SSA .**

**NUMERO DE REGISTRO:HJM 169/21-R**



Dr. Obeth Valencia Peñaloza

**TESISTA**



Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín

**DIRECTOR CLÍNICO TESIS**



Dra. Erika Gómez Zamora

**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**



Dr. Erik Efraín Sosa Duran

**JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

## **DEDICATORIA:**

A mi madre Marilú por incitarme a nunca desistir a pesar de las adversidades , por enseñarme que nada meritorio de admiración llega sin un gran esfuerzo y por ser guía y tutora en las decisiones que me han llevado a este momento .A mi padre Obeth por ser mi ejemplo de vida ,por enseñarme que la verdadera maravilla de la vida son los momentos que recuerdas con una sonrisa mas no lo material y por quien nunca me sentí solo ni desprotegido a lo largo del camino .A mi hermana Andrea por siempre escucharme en momentos de incertidumbre y por las visitas que me dieron un respiro en tiempos de angustia .

A mi Novia Natalia por ser pilar y motor durante toda la residencia y por el cariño y amor entregado a lo largo del camino.

Porque su apoyo en mi fue incondicional y su confianza eterna, ni la tristeza, cansancio ni la distancia me han desviado del objetivo y es a ellos a quien debo hoy y siempre lo que soy y lo que he logrado .

## **AGRADECIMIENTOS:**

Agradezco al servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México por sus enseñanzas y por contribuir en mi formación como subespecialista, Especialmente a mi tutor de tesis Dr. En C. Fernando Arturo Reyes Marín a quien aprecio y fue pieza clave en la culminación de la presente tesis, a la Dra. Socorro Vital Flores, Dr. Pedro López Vázquez y al Dr. Enzo Christopher Vásquez Jiménez por todas las enseñanzas y apoyo a lo largo de estos 3 años .

## CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>7</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>18</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>HIPÓTESIS CENTRAL .....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
<b>MATERIALES Y METODOS .....</b>	<b>22</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>32</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>33</b>
<b>PRESENTACIÓN DE INFORME FINAL .....</b>	<b>34</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>43</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>44</b>

## RESUMEN.

**Introducción.-** El ácido úrico es el principal producto final del metabolismo de las purinas en humanos, Y su excreción es mediada por los riñones principalmente. Por tanto, no es raro que la hiperuricemia sea un hallazgo frecuente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, más que un simple epifenómeno de la reducción de la tasa de filtrado glomerular, la evidencia resalta que la hiperuricemia asintomática puede ser responsable de la progresión de la enfermedad renal crónica y la Hipertensión arterial sistémica.

**Objetivo.** – El presente estudio tuvo por objetivo evaluar el efecto uricosúrico del losartan en pacientes con enfermedad renal crónica G1-G3 de KDIGO atendidos en la consulta externa del Hospital Juárez de México

**Métodos.** – Se hizo un estudio descriptivo ,observacional , prospectivo y longitudinal con una cohorte de pacientes con hiperuricemia e hipertensión arterial sistémica de Mayo 2021 a Enero 2022.

**Resultados.** – En el análisis de 68 pacientes que cumplieron con los criterios de selección con enfermedad renal crónica estadios 1-3 según la KDIGO que recibieron el medicamento losartán para detectar la presencia del efecto uricosúrico, el 38,2%(26) fueron del sexo masculino, 61,8%(42) femenino. Se detectó reducción estadísticamente significativa del ácido úrico sérico promedio de  $7,67 \pm 1,4$  mg/dL a  $7,27 \pm 1,3$  mg/dL ( $p < 0.001$ ) ,Así como un aumento en la excreción urinaria de ácido úrico promedio de  $286,47 \pm 166,5$  mg/24 hrs\_a  $366,09 \pm 205,9$  mg/24 hrs ( $p < 0.001$ )

**Conclusiones.** - Se concluye que el efecto uricosúrico del losartán en pacientes con enfermedad renal crónica G1-G3 de KDIGO tuvieron un claro descenso a nivel sérico, con aumento de su excreción por vía urinaria ( $p < 0.001$ )

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN.

El ácido úrico es el principal producto final del metabolismo de las purinas en humanos, Y su excreción es mediada por los riñones principalmente. Por tanto, no es raro que la hiperuricemia sea un hallazgo frecuente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, más que un simple epifenómeno de la reducción de la tasa de filtrado glomerular, la evidencia resalta que la hiperuricemia asintomática puede ser responsable de la progresión de la enfermedad renal crónica y la Hipertensión arterial sistémica.

#### 1.1.2. Metabolismo del Ácido Úrico

El ácido úrico es un compuesto heterocíclico con un peso molecular de 168 Daltons el cual existe principalmente en forma de aniones de Urato a un PH normal, pero también forma tautómeros de lactama y lactima que se Inter convierten fácilmente mediante el intercambio de un ion de hidrógeno.

Muy poco ácido úrico se introduce de la dieta , este es generado principalmente en el hígado como consecuencia del metabolismo endógeno y exógeno de las purinas .Múltiples enzimas participan en el metabolismo de las Purinas , estas vías convergen en el compuesto Xantina , la cual es posteriormente oxidada a ácido úrico por la xantina oxidasa , una metaloenzima que también cataliza la oxidación de la Hipoxantina a xantina .En humanos y simios hay deficiencia de Uricasas funcionales y los iones de urato representan el producto final de la oxidación del metabolismo de las purinas. El silenciamiento Evolutivo de las uricasas fue probablemente consecuencia de la adaptación al clima, al esto permitir a nuestros ancestros desarrollar un metabolismo de la fructosa más eficiente.

En humanos un tercio del ácido úrico es secretado en el intestino donde es posteriormente metabolizado por el microbiota intestinal en un proceso llamado Uricolisis intestinal, mientras que la mayor parte de la excreción de ácido úrico depende de los riñones. 90-95% de la carga filtrada de Urato es re absorpta y solo



del 3-10% es secretada en orina. El motivo por el que solo una pequeña fracción es excretada es debido a la capacidad del Urato para actuar como Radical Stavanger, participando en más de la mitad de la capacidad antioxidante en la sangre. **(1)**

A pesar de múltiples hipótesis que explican la función del ácido úrico, su rol exacto en el humano continúa siendo incierto. Paradójicamente ejerce efectos tanto antioxidantes como Prooxidantes en una manera dependiente del microambiente.

Ejerce sus efectos antioxidantes principalmente de forma extracelular, protegiendo las membranas lipídicas de los eritrocitos del daño oxidativo, y las neuronas de la mielinización bloqueando el peroxinitrito . A nivel intracelular actúa como Prooxidante, esta actividad puede resultar en lesión endotelial, con el consiguiente desarrollo de Hipertensión arterial sistémica y alteraciones cardiovasculares.

Aproximadamente el 90% de la carga filtrada de ácido úrico se reabsorbe a nivel del túbulo contorneado proximal involucrando múltiples transportadores siendo los principales el URAT1 , GLUT9 , los cuales son transportadores de especificidad limitada , en conjunto con transportadores multi específicos de la familia de transportadores de unión a ATP subfamilia G miembro 2 (ATPG2) **(2)**

## **1.2 Definición de Hiperuricemia**

Hay una gran controversia en la utilidad de tratar la hiperuricemia asintomática ya sea para prevenir o retardar la progresión a enfermedad renal crónica. Con resultados conflictivos en múltiples estudios clínicos que lo evalúan. Fuera de los problemas relacionados con el diseño metodológico y los resultados no estadísticamente significativos, uno de los principales problemas recae en la definición de hiperuricemia.

Existen 4 formas principales para diagnosticar Hiperuricemia : 1- definición estadística la cual define a esta como la presencia de niveles de ácido úrico séricos más de dos desviaciones estándar de la media (7.7 mg/dl en hombres o 6.6 mg/dl en mujeres ) ,2- una definición Físico Química la cual toma en cuenta el punto de saturación para los cristales de Urato mono sódico (>6mg/dl) , 3 - definición de

riesgo basada en los niveles de ácido úrico que se asocian con aumento del riesgo cardiovascular (8-9 mg/dl como límite para iniciar tratamiento) o 4- una definición del riesgo de deterioro de la función renal basada en el límite superior esperado de ácido úrico serico acorde a la creatinina Sérica (sCr <1.5 mg/dl:AUS>9 MG/DL , sCr 1.5 -2.0 mg/dl:AUS>10 MG/DL , sCr >2 mg/dl:AUS>12 MG/DL ) **(3)**

### **1.3. Relación entre Hiperuricemia y Enfermedad Renal Crónica en Población General**

No existe duda de que la Hiperuricemia aumenta en paralelo con el deterioro de la función renal, en el estudio German Chronic Kidney Disease (GCKD) la prevalencia global de Hiperuricemia fue de 24.3% , e incremento de 16% en aquellos que tenían una TFGe >60 ml/min/1.73 a 35.6% en aquellos con una TFGe < 30 ml/min/1.73 **.(4)**

La relación entre los niveles de ácido úrico y el deterioro subsecuente de la función renal ha sido evaluado en 13,338 participantes con función renal intacta en 2 cohortes basadas en la comunidad, The Atherosclerotic risk in Communities y el Cardiovascular Health Study ambos en Estados Unidos. En ambos estudios los niveles elevados de ácido úrico fueron un factor de riesgo independiente, aunque modesto para enfermedad Renal Incidental en una población Generalizable de Estados Unidos durante un periodo de seguimiento Prolongado **(5)**

Juraschek et al, utilizando datos del registro NHANES, demostró que la hiperuricemia es Significativamente más frecuente en pacientes con Hipertensión y reducción de la TFGe , la prevalencia de Hiperuricemia aumento de 11-13% en individuos con una TFGe >90 ml/min/1.73 a 64-78% en individuos con una TFGe entre 15-29 ml/min/1.73 . **(6)**

Hsu et al en un estudio que involucro a más de 175,000 individuos con seguimiento a 25 años encontró que los niveles aumentados de ácido úrico fueron un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad Renal Crónica Terminal con

un HR de 2.14 , dentro de los factores de riesgo modificables siendo el principal la hiperuricemia abre la puerta a nuevas intervenciones fuera del control de la presión Arterial y el bloqueo del sistema Renina Angiotensina Aldosterona para reducir el riesgo de Enfermedad Renal Crónica Terminal **(7)**

En un estudio Longitudinal llevado a cabo por Tsai CW et al., la hiperuricemia fue un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica de nueva aparición (OR 2.35). No solo esto, también se demostró que el riesgo de progresión a Enfermedad Renal Crónica aumento 7% por cada 1 mg/dl de aumento en los niveles Basales de Acido úrico **(8)**

### **1.3.2. Hiperuricemia en pacientes con Enfermedad renal Crónica y Otros comórbidos**

La asociación en el riesgo de un mayor deterioro de la función renal en pacientes ya con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica en estadios intermedios es controvertida.

Uno de los estudios más significativos el Modification of diet in Renal Disease en el que dieron seguimiento a 838 pacientes con ERC estadios 3-4 por 10 años , no encontraron una asociación directa entre la hiperuricemia y el desarrollo de enfermedad renal crónica terminal , aunque el riesgo de mortalidad Por cualquier Causa y Mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en pacientes con niveles > 500 mmol/l (8.4 mg/dl), concluyendo que la hiperuricemia en pacientes ya con enfermedad renal crónica parece asociarse con un aumento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular pero no se asocia con el deterioro de la función renal . **(9)**

Múltiples estudios han determinado también la relación entre la hiperuricemia y el desarrollo de ERC en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 , en 2020 Kaewput Et Al publicaron los resultados de su estudio en casi 8500 pacientes con diabetes

Mellitus tipo 2 y encontraron que El ácido úrico estaba entre los factores de riesgo asociados con la progresión a ERC estadio 5 con un HR 1.24 por 1 mg/dl de aumento (95% IC) durante una media de seguimiento de 29 meses , además de esto junto con el tiempo de duración de DM2 , antecedente de enfermedad arterial coronaria , hipertensión arterial Sistólica así como la presencia o aumento de la albuminuria fueron los principales factores de riesgo independientes en el análisis Multivariado para un Rápido deterioro de la función renal . **(10)**

#### **1.4. Mecanismos de Daño renal Inducido por ácido úrico**

Los mecanismos de daño conocidos del Ácido úrico surgen de modelos en animales, principalmente en ratas en donde el aumento en los niveles de ácido úrico posterior a la inhibición de la uricasa con ácido oxónico resultaba en la inducción de estrés oxidativo y disfunción endotelial, con el consiguiente desarrollo de hipertensión tanto sistémica como glomerular, concomitante con un aumento en las resistencias vasculares renales y disminución del flujo sanguíneo a nivel renal. Se Produce hiperactivación del sistema retina Angiotensina Aldosterona con el consiguiente desarrollo de arterioesclerosis con afectación principal de la arteriola aferente, hipertrofia glomerular y con el tiempo daño intersticial y glomeruloesclerosis. La hiperuricemia también fue capaz de inducir transición de células epiteliales a mesenquimales con efecto directo sobre la población de células tubulares.

De estudios en células cultivadas se han identificado hallazgos muy llamativos, uno de los cuales es el hecho de que a nivel extracelular el ácido úrico ejerce potentes efectos anti oxidantes, mientras que a nivel intracelular actúa a la inversa volviendo pro oxidan, mediante la inducción y estimulación de oxidasas de NADPH y la consiguiente disfunción mitocondrial. Estimula también la liberación de alarminas de las células endoteliales activando vías de señalización dependientes de Toll Like Receptors , produce factores quimiotácticos ,oxidantes y activa el sistema renina angiotensina aldosterona induciendo proliferación del músculo liso vascular .

Cada vez son más los hallazgos y más amplio el entendimiento en cuanto a la implicación de la hiperuricemia no solo en la ERC, teniendo también un rol clave en LRA , síndrome metabólico. , esteatosis hepática no alcohólica y sobre la hipertensión

Uno de los principales mecanismos a través del cual la hiperuricemia induce Hipertensión Arterial sistémica puede ser a través de la activación del sistema retina angiotensina aldosterona , en este contexto los niveles elevados de ácido úrico estimula la expresión de renina por las células mioepiteliales a nivel de la arteriola aferente , activando también receptores de pro renina en las células tubulares proximales , estimulando el sistema angiotensina en el riñón .Vasoconstricción sistémica ,renal así como disminución en el flujo plasmático renal son el resultado de la hiper activación del RAAS y la supresión de vasodilatadores como el Óxido nítrico . Esto podría llevar al desarrollo de Hipertrofia de la arteriola aferente, vasoconstricción inadecuada e hipertensión intraglomerular promoviendo el desarrollo de Enfermedad Renal Crónica. (11)

### **1.5. Tratamiento de la Hiperuricemia**

Un gran número de estudios han sido realizados para investigar el efecto del tratamiento de reducción de urato sobre la progresión de la ERC. Mientras que muchos han reportado que existe beneficio sobre el resultado renal otros han demostrado lo contrario (4).

En el estudio de Tal Ryom Oh et al las concentraciones de ácido úrico fueron más altas mientras más baja fuera la TFGe , como era esperado , esta correlación era causada por alteraciones en la excreción renal del ácido úrico . Esto sugiere que los pacientes con deterioro de la función renal es más probable que estén expuestos a a mayores concentraciones de ácido úrico, aumentando así su efecto multisistémico. En el estudio comprueban que niveles altos de ácido úrico se asocian con pobres resultados renales, y se encontró una fuerte correlación entre niveles más altos de ácido úrico y el riesgo de inicio de diálisis o trasplante renal,

sin embargo, no fue estadísticamente significativo para un deterioro del 50% de la TFGe o para la duplicación de la creatinina basal. **(12)**

Múltiples autores han comparado los tratamientos de reducción de urato ya sea con Febuxostat o allopurinol en pacientes con ERC . De manera interesante la mayoría de los estudios reportan que Febuxostat es superior al allopurinol en retrasar la progresión a ERC **(4)** .

En el estudio de LEE et al , en 141 pacientes con ERC estadio 3 e hiperuricemia que recibieron tratamiento ya fuera con allopurinol o febuxostat y se les dio seguimiento del 2005-2018 , los pacientes en el brazo de Febuxostat tuvieron niveles significativamente más bajos de ácido úrico comparado con Alopurinol y Placebo (5.7 vs 7.1 vs 8.0 mg/dl , $p < 0.001$ ) y además mantuvieron una mayor TFGe por 4 años . Así mismo los pacientes en el brazo de Febuxostat también tuvieron más tiempo libres de progresión de su ERC comparado con allopurinol y placebo (87.7 vs 77.6 vs 48.7 meses respectivamente  $p < 0.001$ ). **(13)**

Zhang et al investigaron la progresión del deterioro de la función renal en una cohorte prospectiva de 152 pacientes con ERC estadio 2-3 e hiperuricemia , los pacientes recibieron ya fuera allopurinol a una dosis máxima de 200 mg/día o febuxostat a una dosis máxima de 40 mg/día , después de 6 meses de tratamiento la TFGe fue mayor en aquellos que fueron tratados con Febuxostat ,y también mostraron un aumento en la TFGe comparado con allopurinol (+4.62 vs - 0.42 ml/min/1.73 ) Y la proporción de pacientes que tuvieron un deterioro mayor al 10% de la TFGe respecto a la basal también fue menor en el brazo de febuxostat (17.9% vs 34.1%) **(14)**

En 2010 Goicoechea et al estudiaron el rol del allopurinol en la prevención de ERC , mortalidad cardiovascular ,mortalidad por cualquier causa y disminución en la progresión a ERC con una media de seguimiento a 2 años , en 113 participantes .Mostraron una disminución en la tasa de eventos pero el número tan bajo de la muestra y el bajo número de eventos hicieron que careciera de poder estadístico .

Dos estudios Controlados Aleatorizados publicados en New England Journal Of Medicine que a continuación se mencionan.

En el Estudio Preventing Early Renal Loss In Diabetes (PERL) con 530 participantes , evaluaron el alopurinol en pacientes con DM1 y una TFGe de 70 ml/min/1.73 m .

En el estudio Slowing of Kidney disease progression from the inhibition of Xanthine Oxidase (CKD-FIX) incluyeron 363 pacientes con ERC diabética y ERC no diabética además de TFGe más bajas (media de 30 ml/min/1.73 m). Ambos estudios evaluaron a población de alto riesgo, ya sea con albuminuria o evidencia de un rápido deterioro de la función renal. En ambos estudios se logró una disminución significativa y sostenida de los niveles de ácido úrico en sangre. Sin embargo y para sorpresa de todos y a pesar de haber evaluado la población correcta, con un medicamento que afecto de manera correcta el objetivo de disminuir los niveles de ácido úrico, ambos estudios mostraron resultados convincentemente negativos, con prácticamente ninguna diferencia en el deterioro de la TFGe en el brazo de alopurinol comparado con controles . **(15)**

Las guías 2012 de American Collegue of Reumathology avalan utilizar agentes uricosúricos adicionales como Fenofibrato y losartan en combinación con inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol , febuxostat) los cuales son el tratamiento de primera línea al no lograr el control con cambios en el estilo de vida mediante la realización de actividad física y una dieta baja en purinas.

### **1.5.1 Mecanismo Uricosurico del Losartan**

Los agentes Uricosúricos aumentan la excreción urinaria de ácido úrico, disminuyendo así los niveles séricos. Se piensa que este efecto ocurre por inhibición del anti portador de aniones URAT1 en el túbulo contorneado proximal , responsable de la reabsorción del urato filtrado.

Múltiples medicamentos tienen efecto uricosúrico secundario y aunque son utilizados para indicaciones primarias alternativas, pueden asistir al tratamiento convencional en reducir los niveles de ácido úrico. Los antagonistas del receptor de la angiotensina 2 han sido ampliamente estudiados por su potencial efecto sobre la inhibición de URAT1 y efecto uricosúrico residual .

Los ARA2 inhiben la actividad de la angiotensina 2, el cual es un potente vasoconstrictor que se forma a partir de la conversión de la angiotensina 1 por efecto de la Enzima convertidor de angiotensina . La angiotensina 2 es un regulador vital de la homeostasis y es un componente principal del sistema Reina Angiotensina Aldosterona. Tiene efecto sobre múltiples tejidos en el organismo, siendo los principales su efecto sobre la motilidad cardíaca y la reabsorción de sodio. Juegan un papel importante en el tratamiento de la hipertensión y como agentes reno protectores.

Los ARA2 disponibles difieren ampliamente en su estructura química la cual se correlaciona con múltiples diferencias en su farmacocinética y farmacodinamia, Generalmente son muy bien tolerados y sus efectos adversos más comunes incluyen hipotensión, Hiperkalemia y deterioro de la función Renal. **(16)**

Rayner et al., llevaron a cabo un estudio aleatorizado , controlado , de dos grupos paralelos , incluyeron a 59 pacientes para recibir losartan 50-100 mg día o candesartan 8-16 mg día por 24 semanas, los pacientes eran elegibles si tenían niveles de ácido úrico >7 mg/dl , si estaban recibiendo un diurético tiazídico o de asa y si tenían hipertensión arterial esencial descontrolada de leve a moderada, definida como una presión Sistólica entre 140-180 mmhg , y una presión arterial Diastólica entre 90-110 mmhg , se excluyó a todo paciente que estuviera en tratamiento con esteroides , AINES, alopurinol, colchicina o deterioro de la función renal . Como resultado primario se encontró que los niveles de ácido úrico en el grupo que recibió losartan disminuyo de 7.39 mg/dl a 6.55 mg/dl a la semana 24 siendo estadísticamente significativo con una  $p=0.01$  , mientras que en el grupo que recibió candesartan no hubo cambios en los niveles de ácido úrico pero si un ligero aumento en los niveles de creatinina . **(17)**



Con respecto al metabolismo del ácido úrico es interesante notar que no todos los ARA2 actúan de la misma manera, siendo el Losartan el único ARA2 que reduce los niveles de ácido úrico en sangre. En un Análisis post hoc del RENAAL se demostró que el efecto uricosúrico del losartan se asoció con una disminución a largo plazo en el riesgo de deterioro de la función renal. **(18)**

En las últimas décadas el ácido úrico en sangre a emergido como un marcador de riesgo cardiovascular, niveles aumentados de este han mostrado predecir el riesgo de hipertensión , Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Estas observaciones hacen preguntarse si las intervenciones que disminuyen las concentraciones de ácido úrico pueden conferir protección cardiovascular o renal. A este respecto el antagonista del receptor de angiotensina losartán es de potencial interés. Ha demostrado claramente ser reno protector en pacientes con nefropatía diabética, con sus efectos ampliamente atribuibles a su efecto sobre la presión arterial y/o proteinuria/albuminuria. Sin embargo, es incierto si otros efectos secundarios del medicamento podrían contribuir a la mejoría en el resultado renal. Estudios previos han demostrado que el losartán disminuye los niveles séricos de ácido úrico. Con respecto al resultado cardiovascular un sub análisis del losartán mostró que el efecto superior del losartán podría ser parcialmente explicado por su efecto sobre el ácido úrico sérico, si esto es cierto también para el efecto reno protector a largo plazo es desconocido pero vale la pena ser investigado en el contexto de la gran cantidad de evidencia acumulada que relaciona al ácido úrico con la progresión de la Enfermedad renal crónica . **(19)**

En el estudio de Toshihiro Hamada con titulo Effect of the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects , realizado en Japón en 6 pacientes sanos , los cuales recibieron losartan 50 mg por vía oral , y se les permitió tomar agua a libre demanda hasta lograr un volumen urinario de 100 ml. Realizaron Mediciones de la presión Arterial y frecuencia cardiaca cada 30 minutos durante el estudio . Se tomaron muestras de orina antes del estudio y a las horas 1 , 2,4,6 después de la administración de losartan y se midieron los niveles de ácido úrico y creatinina en sangre y orina por método

enzimático .Con respecto Al ácido úrico Losartan indujo una leve disminución tiempo dependiente en las concentraciones séricas de ácido úrico de  $5.9 \pm 0.9$  a  $5.2 \pm 1.0$  , de igual forma indujo un aumento significativo en cociente urinario ácido úrico/ creatinina ( $0.40 \pm 0.06$  a  $0.82 \pm 0.09$   $p < 0.01$ ) todos los cuales lograron un valor máximo a las 2 horas de la administración. **(20)**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .**

La hiperuricemia es una patología con una alta prevalencia en la población general, siendo esta mucho más alta en pacientes con deterioro de la función renal incluso en estadios iniciales.

Está bien fundamentado el aumento de complicaciones cardiovasculares, así como el riesgo de mortalidad cardiovascular y por cualquier causa asociados al aumento en las concentraciones séricas del ácido úrico. Siendo este de los principales contribuyentes al deterioro de la función renal en pacientes previamente sanos.

Su papel en cuanto a la progresión del deterioro de la función renal una vez ya instaurado el daño es controvertido , mostrando en múltiples estudios ser un factor de riesgo independiente para un mayor deterioro de la función renal así como de la necesidad de iniciar e terapia sustitutiva de la función renal sobre todo en pacientes con comorbilidades como Diabetes mellitus tipo 2 , diabetes tipo 1 e hipertensión arterial sistémica en donde está bien comprobado el potencial efecto deletreo de no tratarla , mientras que en pacientes sin mayores comorbilidades los resultados continúan siendo inciertos .

El mayor problema recae en el tratamiento en donde los fármacos de primera línea utilizados ya por varias décadas han arrojado resultados controvertidos en los últimos estudios publicados a gran escala. Poniendo como Ejemplo el estudio PERL y CKD-FIX ambos cumpliendo con los estándares de evaluación y de diseño de estudio para comprobar causalidad respecto a un tema en cuestión en este caso el impacto del tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa sobre la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con comórbidos y características de riesgo para la justificación de su utilización , además de esto ambos publicados en la revista NEJM la cual cuenta con uno de los factores de impacto más altos dentro de las revistas médicas . En los resultados finales de ambos estudios mostrando resultados desalentadores sobre el beneficio de su utilización.

Al ser tan alta la prevalencia de la hiperuricemia y tan deletéreas las complicaciones asociadas a su presencia en una población de por si vulnerable como lo son los

pacientes con Enfermedad Renal crónica en quienes una vez instaurado el deterioro de la función renal de manera invariable conlleva al aumento de los niveles de Ácido Úrico. Esta situación se ve aún más agravada por el hecho de que los pacientes con Enfermedad renal crónica en su mayoría presentan múltiples condiciones agravantes como lo son la Diabetes mellitus tipo 2 la cual es la principal causa de la misma en nuestro país, seguido de la hipertensión arterial sistémica por lo que es imperativa la implementación de un tratamiento Efectivo en cuanto la disminución del potencial riesgo asociado a la hiperuricemia.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Tiene efecto uricosúrico el losartan en pacientes con enfermedad renal crónica G1-G3 de KDIGO atendidos en la consulta externa del Hospital Juárez de México?

## JUSTIFICACIÓN

Son múltiples los fármacos que presentan un efecto uricosúrico secundario, como es el caso del Antagonista del receptor de la angiotensina 2 Losartan, el cual además de tener un muy buen perfil terapéutico asociándose a complicaciones en la mayoría de los casos leves, es ampliamente utilizado en pacientes con Enfermedad Renal Crónica como tratamiento antihipertensivo por su efecto reno protector al inhibir el remodelamiento cardiaco, induce una disminución en la proteinuria y albuminuria presentada en pacientes con enfermedad renal crónica la cual es un marcador de daño, mal pronóstico a largo plazo y baja supervivencia. produciendo inhibición selectiva de los receptores AT1 y la consiguiente inhibición del efecto vasoconstrictor de la angiotensina 2 sobre la vasculatura renal y sistémica. Aunado a esto su efecto uricosúrico mediante la inhibición del Transportador monoespecífico URAT1 a nivel del tabulo contorneado proximal le confieren al losartan una amplia gamma de efectos benéficos no solo a nivel renal si no sistémico, al contrarrestar muchos de los principales agravantes y responsables de las mayorías de las complicaciones en pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Sin embargo, son solo 8 los estudios publicados de 1995 a 2015 que evalúan el efecto Uricosúrico del Losartan sobre del deterioro de la función renal en pacientes específicos.

Al estar este Aprobado para su utilización como tratamiento alternativo a los de primera línea es imperativa su correcta evaluación y caracterización en pacientes con enfermedad Renal Crónica e Hiperuricemia. Al ser este además un medicamento accesible y de bajo costo constituye una opción adecuada al ser México un país con una alta prevalencia de pobreza extrema en donde la mayoría de las veces el paciente no puede costear el Medicamento de primera línea para su tratamiento lo cual condiciona un mal apego al tratamiento médico así como su discontinuación.

## **HIPÓTESIS CENTRAL**

- Al ser un estudio descriptivo no requiere una hipótesis.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar el efecto uricosúrico del losartán en pacientes con enfermedad renal crónica G1-G3 de KDIGO atendidos en la consulta externa del Hospital Juárez de México.

### **OBJETIVO PARTICULAR**

- Registrar la frecuencia de complicaciones relacionadas al tratamiento y a la hiperuricemia.
- Registrar la tasa de efectos adversos asociados al uso de losartán.
- Comparar la evolución del control de la presión arterial.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Descriptivo

Observacional

Prospectivo

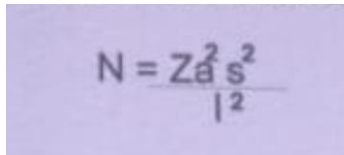
longitudinal

### **UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL**

- Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre Mayo 2021 a Enero 2022 (periodo de 8 meses)

### **DEFINICIÓN DEL UNIVERSO Y MARCO MUESTRAL.**

Se asumió una potencia del 80%, un valor de alfa del 0.05%, una prevalencia de Efecto uricosúrico del 20% y al aplicar la fórmula de una proporción obtuvimos 100 pacientes .


$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 s^2}{l^2}$$

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con antecedentes ERC KDIGO 1-3 mayores de 18 años
- Tratamiento Anti hipertensivo con Losartan
- Factores demográficos: Sexo, raza, edad, IMC
- Estudios de laboratorios que incluyan: HDL, relación albúmina / creatinina en orina, eGFR, ácido úrico, colesterol total, LDL, triglicéridos
- Nivel de ácido úrico en plasma (> 6 mg / dl o ≤6 mg / dl)
- Niveles de ácido úrico en orina

- Niveles de creatinina en Orina
- Hábitos: tabaquismo, alcoholismo, toxicomanías
- Antecedentes crónico degenerativos: Diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- Pacientes sin diagnóstico de hiperuricemia

### **CRITERIOS DE EXLCUSIÓN**

- Las personas con Enfermedad renal crónica , que tenían una TFG <30 ml / min por 1,73 m calculada mediante la ecuación de creatinina de la Chronic Kidney DiseaseEpidemiology Collaboration 2009
- Tratamiento con Alopurinol o Febuxostat
- Alergia comprobada a Losartan
- Hiperkalemia >6 posterior a inicio de Losartan o Hiperkalemia de forma basal
- Deterioro mayor al 25% de la TFGe posterior a 2 determinaciones
- No firmen consentimiento informado

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que retiren el consentimiento informado o tengan datos incompletos.

### **DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDICIÓN**

#### **VARIABLES CUALITATIVAS**

##### **Sexo.**

- Comorbilidades.
- Hiperuricemia.
- Administración de losartan.
- Administración de uricosúricos.
- Clasificación del peso con base a IMC.

#### **VARIABLES CUANTITATIVAS**



- Edad.
- Peso.
- Paraclínicos ( urésis en 24 horas ,ácido úrico urinario , sodio urinario ,potasio urinario , cloro urinario , fosforo urinario , calcio urinario , citrato urinario , proteínas en orina , creatinina urinaria , potasio sérico , sodio sérico , cloro sérico , calcio sérico , ácido úrico sérico , nitrógeno ureico en sangre ,creatinina sérica, tasa de filtrado glomerular estimada )

### TABLA DESCRIPTIVA DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Operacional</b>	<b>Tipo</b>	<b>Valores/Unidad de medida</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona al momento del diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años
<b>Sexo</b>	Tipo de género al que pertenece una persona	Asignado al momento de nacimiento	Cualitativa	Mujer Hombre
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	Relación numérica resultante de dividir el peso entre la talla al cuadrado, clasificándose en bajo peso, peso ideal, sobrepeso, obesidad grado I, II y III	Peso/ talla al cuadrado	Cuantitativa	Kg/m <sup>2</sup>

<b>Diabetes mellitus 2</b>	Trastorno del metabolismo de la glucosa cuyo sustrato etiopatogénico es el hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e hiperglucemia.	Criterios diagnósticos ADA 2021  Antecedentes de diagnóstico ya establecido y uso de medicación para el tratamiento.	Cualitativa	Si tiene antecedentes No tiene antecedentes
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	Trastorno de la regulación de cifras tensionales definido por niveles de Tensión arterial mayores = o > 140/90mmHg en dos o mas tomas consecutivas y que amerite medicación para su control.	Se recabará en el expediente la información de antecedentes de la misma, o si el paciente es debutante al inicio de la hospitalización definido como TA= ó > 140/90mmHg en dos o mas tomas.	Cualitativa	Si tiene antecedentes No tiene antecedentes
<b>Presión arterial media (PAM)</b>	Nivel de presión arterial que refleja el flujo y presión sanguíneo real y contribuye directamente a la perfusión de órganos. Puede medirse a través de métodos invasivos o calcularse a través de la fórmula: TA sistólica/(TA diastólica x 2).	PAM= TA sistólica/(TA diastólica x 2).	Cuantitativa numérica continua	Expresada en mmHg
<b>Hiperuricemia</b>	Aumento en la cantidad de ácido urico en la sangre	Acido urico > 7.7 en Hombre o mas de 6.6 en mujeres	Cualitativa Ordinal	Si No

<b>Peso ideal</b>	Peso recomendado para el tipo de población, sexo, talla y edad. Se calcula a través del índice de masa corporal.	IMC = 18-24.9	Cualitativa ordinal	Si No
<b>Sobrepeso</b>	Peso que excede recomendado para el tipo de población, sexo, talla y edad, el cual aumenta riesgo de enfermedad cardiovascular. Se calcula a través del índice de masas corporal.	IMC = 25-29.5	Cualitativa ordinal	Si No
<b>Obesidad</b>	Peso que excede recomendado para el tipo de población, sexo, talla y edad, el cual aumenta riesgo de enfermedad cardiovascular. Se calcula a través del índice de masas corporal.	IMC >30 La evidencia actual sobre COVID 19 menciona como factor de mal pronostico el sobrepeso/obesidad independiente del grado de obesidad por lo que para esta tesis solo se registra si se tiene obesidad o no,	Cualitativa ordinal	Si No
<b>Uresis en 24horas</b>	Cantidad de orina producida en un periodo de 24 horas.	Se mide de manera estricta que para fines de esta tesis la medición es fiable ya que el paciente al estar intubado	Cuantitativa numérica	Mililitros en 24 hr.

		tiene sonda vesical.		
<b>Sodio Urinario (NaU)</b>	Cantidad de Sodio encontrado en orina expresado en Meq/dl en un periodo de recolección 24 hrs	Na+ Urinario	Cuantitativa numérica continua	Meq/dl
<b>Potasio Urinario (KU)</b>	Cantidad de Potasio encontrado en orina expresado en Meq/dl en un periodo de recolección 24 hrs	K+ Urinario	Cuantitativa numérica continua	Meq/dl
<b>Cloro Urinario (CLu)</b>	Cantidad de Cloro encontrado en orina expresado en Meq/dl en un periodo de recolección 24 hrs	Cl- Urinario	Cuantitativa numérica continua	Meq/dl
<b>Calcio Urinario (CaU)</b>	Cantidad de Calcio encontrado en orina expresado en Meq/dl en un periodo de recolección 24 hrs	Ca++ Urinario	Cuantitativa numérica continua	Meq/dl
<b>Creatinina Urinaria (Cru)</b>	Cantidad de Creatinina encontrado en orina expresado en Meq/dl en un periodo de recolección 24 hrs	Cr Urinaria	Cuantitativa numérica continua	Meq/dl
<b>Uricosuria</b>	Cantidad de Acido urico encontrado en orina expresada en Meq/dl en un	Au Urinario	Cuantitativa numérica continua	Mg/dl

	periodo de recolección de 24 hrs			
<b>Sodio sérico (Na<sup>+</sup>)</b>	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión	Na <sup>+</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL
<b>Potasio sérico (K<sup>+</sup>)</b>	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión	K <sup>+</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL
<b>Cloro sérico (Cl<sup>-</sup>)</b>	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como anión	Cl <sup>-</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL
<b>Calcio sérico (Ca<sup>++</sup>)</b>	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión, se expresa tanto en su forma ionizada como unida a proteínas	Ca <sup>++</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dl o mmol/L
<b>Magnesio sérico (Mg<sup>++</sup>)</b>	Electrolito de distribución universal en el cuerpo, categorizado como catión	Mg <sup>++</sup> sérico	Cuantitativa numérica continua	meq/dL

<p><b>Creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>)</b></p>	<p>Metabolito resultante del metabolismo de la creatina muscular, cuya eliminación mediante filtrado glomerular llega a ser del 80 al 85% y su aumento en sangre suele asociarse al grado de daño renal.</p>	<p>Se mide por cromatografía en una muestra de sangre, y se expresa en mg/dl; sus niveles normales se ven influenciados por la masa muscular, sin embargo de manera general se toma como definición de LRA agua un cambio mayor a 0.3mg/dl con respecto al nivel basal o una Cr<sub>s</sub>&gt; 1,6mg/dl</p>	<p>Cuantitativa numérica continua</p>	<p>mg/dL</p>
<p><b>Nitrógeno Ureico sérico</b></p>	<p>Metabolito resultante del metabolismo de bases nitrogenadas como proteínas, el cual se detecta en sangre. Su excreción es por filtrado y secreción tubular, no es un buen indicador de la función renal sin embargo su elevación se asocia a un deterioro en dicha función,</p>	<p>Son muy dependientes del estado catabólico proteico sin embargo para fines de esta tesis se tomaran como anormales niveles arriba de 40mg/dl en asociación a otros parámetros de disfunción renal (Cr<sub>s</sub>, uresis, trastornos hidroelectrolíticos )</p>	<p>Cuantitativa numérica continua</p>	<p>mg/dl</p>
<p><b>Tasa de Filtrado glomerular estimada (TFGe)</b></p>	<p>Medición indirecta de la filtración glomerular (estimada) a través de formulas basadas en nivel de Creatinina sérica, edad, sexo y raza. Para fines</p>	<p>Calculo con formula CKD-EPI a través de aplicación MediCalc ® 9</p>	<p>Cuantitativa numérica continua</p>	<p>Mililitros/minuto (ml/min)</p>

	de esta tesis se utilizará la formula CKD-EPI			
<b>Tratamiento</b>	Conjunto planificado de medios que objetivamente se requiere como un plan terapéutico para curar o aliviar una lesión.	Losartan	Cualitativa Nominal	Mg en 24 hrs
<b>Lesión renal aguda</b>	Deterioro de la función renal de manera abrupta (duración menor a 3 meses) secundario a un agente lesivo el cual de ser retirado condiciona recuperación de dicha función.	Se medirá con base en la uresis, nivel de creatinina o necesidad de terapia de reemplazo renal según las definiciones de ACUTE KIDNEY INJURY NETWORK (AKIN)	Cualitativa ordinal	AKIN 1: Uresis menor a $0.5\text{ml} \times \text{kg} \times \text{hr} \times 6$ horas O aumento de Crs $\geq$ con respecto a la basal, o mas de 1.5 a 2 veces el valora Crs basal.  AKIN 2: disminución de uresis menor a $0.5\text{ml} \times \text{kg} \times \text{hr}$ por mas de 12 horas, o un aumento en Crs 2 a 3 veces el valor basal.  AKIN 3: disminución de uresis a menos de $0.3\text{ml} \times \text{kg} \times \text{hr}$ por mas de

				24 horas o anuria por 12 horas, o Crs > _____ a 4mg/dl _____ o necesidad de TRR.
<b>Enfermedad Renal Crónica</b>	Perdida Gradual e Irreversible de la función renal que persiste más allá de 3 meses secundario a un agente lesivo .	Se medira con base a la Tasa de Filtrado glomerular estimada según la formula CKD-EPI aceptada por KDIGO	Cualitativa Ordinal	G1: TFGe >90 ml/min/1.73 G2:TFGe <89 y >60 ml/min/1.73 G3a: TFGe <59 y >45 ml/min/1.73 G3b: TFGe <45 y >30 ml/min/1.73 G4: TFGe < 30 y > 15 ml/min/1.73 G5: TFGe < 15 ml/min/1.73

## PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Una vez aprobado el presente protocolo por los comités de ética y de investigación, se identificó y se recopiló información a través de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnostico enfermedad renal crónica en tratamiento con losartán, atendidos en la consulta externa del



Hospital Juárez de México. Posteriormente se citó a los pacientes en la consulta externa para determinar los niveles de ácido Úrico en orina y en suero .

- Otras variables que fueron tomadas del expediente como edad, sexo, comorbilidades y tiempo de evolución; se vaciaron en un instrumento de recolección (Anexo) y de ahí codificados en Excel 2019 para su análisis estadístico.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Mes	Diseño y aprobación de protocolo en el HJM	Selección y delimitación del problema	Recolección de información	Análisis de los datos	Resultados y Conclusiones	Entrega de Informe Final
Octubre 2021						
Noviembre 2021						
Diciembre 2021						
Enero 2022						
Febrero 2022						
Marzo 2022						
Abril 2022						

Mayo 2022						
Junio 2022						

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Para interpretar las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central como la media, la desviación estándar
- para variables cualitativas se usaron proporciones para ver la proporción de pacientes con losartan asociados con la eliminación del ácido úrico,
- se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson entre la dosis de losartan y concentración de ácido úrico en orina.
- Se realizó correlación entre la Excreción inicial y final del ácido úrico, bajo el efecto del Losartán.
- se consideró estadísticamente significativo tener un valor de  $p < 0.05$  por medio del programa de estadística SPSS versión 25.

## PRESENTACION DE INFORME FINAL

### - RECURSOS

#### ○ HUMANOS

- Obeth Valencia Peñaloza Médico residente de Nefrología
- Director de Tesis-Dr.En C. Fernando Arturo Reyes Marín.

#### ○ MATERIALES

- Uso de expedientes clínicos, propiedad del Hospital Juárez de México, Previa solicitud para acceso a la información con instancias correspondientes .
- Equipo de cómputo propiedad de los responsables del presente estudio, equipo de impresión.
- Hoja de recolección de datos
- Consentimiento informado no se requiere al no implicar riesgo para el paciente siendo un estudio descriptivo observacional.

#### ○ FINANCIEROS

- No se requieren recursos financieros adicionales para este estudio.

#### ○ INFORMACIÓN

- Uso de expedientes clínicos, propiedad del Hospital Juárez de México, Previa solicitud para acceso a la información con instancias correspondientes.
- Plataforma electrónica (Base de datos)
- Publicaciones medicas de interés(impreso/electrónica)

#### ○ FACILIDADES LOCALES PARA CONSEGUIR DICHOS RECURSOS

- **Se solicitará por escrito a las instancias correspondientes**

#### ○ Difusión

- Sesión intrahospitalaria al término del estudio.
- publicación en revistas locales y regionales.
- Presentación en congreso nacional de especialidad.

## **DECLARACIÓN DE ÉTICA Y BIOSEGURIDAD**

El presente protocolo se realizó de acuerdo a lo dispuesto en la Ley General de Salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 18 de diciembre de 2007, así como con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, cuya última reforma fue publicada en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987. Además, el estudio se apega a los principios de la Asamblea Médica Mundial para la investigación en seres humanos, establecidos en la Declaración de Helsinki en 1964 y sus diferentes revisiones, siendo la última la de Fortaleza, Brasil en 2014. El presente trabajo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo sobre Los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, se categorizó como una investigación sin riesgo debido a que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos.

## RESULTADOS

En el análisis de 68 pacientes que cumplieron con los criterios de selección con enfermedad renal crónica estadios 1-3 según la KDIGO que recibieron el medicamento losartán para detectar la presencia del efecto uricosúrico, el 38,2%(26) fueron del sexo masculino, 61,8%(42) femenino, se obtuvieron los siguientes resultados de las variables demográficas. En la medición de la tasa de filtrado glomerular fue de  $48.05 \pm 16,75$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, el resto de variables bioquímicas séricas y urinarias se describen en la tabla 1.

Tabla 1	Total	Pretratamiento	Postratamiento	Valor de p
<b>Edad (años)</b>	54,57±14,06	54,57±14,06	54,57±14,06	
18-30	4	4	4	
30-60	42	42	42	
≥60	22	22	22	
<b>IMC (Kg/m2)</b>	26,44±4,4	26,44±4,4	26,44±4,4	
Bajo peso	1	1	1	
Peso normal	17	17	17	
Sobrepeso	43	43	43	
Obesidad grado I	5	5	5	
Obesidad grado II	2	2	2	
Obesidad grado III	0	0	0	
<b>Sérico</b>	Creatinina (mg/dl)	1,59±0,3	-	
	Nitrógeno ureico (mg/dl)	29,81±10,9	-	
	Sodio (mEq/l)	139,88±3	139,93±3,2	0,001
	Potasio (mEq/l)	4,38±0,5	4,46±0,5	0,001
	Calcio (mg/dl)	9,15±0,6	9,18±0,6	0,001
	Cloro (mEq/l)	106,94±5	106,03±3,5	0,001
	Nitrógeno ureico urinario (gr/24 hrs)	9,12±3,4	-	0,001
<b>Urinario</b>	Sodio (mmol/24 horas)	138,43±101,8	74,90±27,2	0,001
	Potasio (mmol/24 horas)	55,45±105,1	32,85±13,2	0,001
	Cloro (mmol/24 horas)	94,89±21,5	92,49±9,8	0,001
	Calcio (mg/24 hrs)	78,60±83,6	68,81±58,2	0,001
	Fósforo (mg/24 hrs)	310,96±202,7	275,46±171,3	0,001
	Proteínas (mg/24 hrs)	1002,57±1850	674,84±111,6	0,001
	Citrato (mg/24 hrs)	421,89±284,2	380,00±162,9	0,001

En el análisis de las comorbilidades, adicciones y medicamentos de los pacientes que fueron analizados, se obtuvieron las proporciones de cada variable. (Tabla 2)

<b>Tabla 2</b>	<b>Concepto</b>	<b>Opción</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Comorbilidades</b>	Diabetes tipo 2	No	37	54,4
		Si	31	45,6
	Hipertensión arterial sistémica	No	-	-
		Si	68	100,0
	Enfermedad renal crónica	G1	1	1,5
		G2	19	27,9
		G3	12	17,6
G3b		36	52,9	
<b>Adicciones</b>	Tabaquismo	No	58	85,3
		Si	10	14,7
	Otros	No	68	100,0
		Si	-	-
<b>Medicamentos</b>	Losartán	Si	68	100,0
		No	-	-
	Enalapril	Si	-	-
		No	68	100,0
	Febuxostat	Si	-	-
		No	68	100,0
	Alopurinol	Si	-	-
		No	68	100,0

En el análisis de las concentraciones del ácido úrico sérico y urinario (mg/dl) en el periodo pretratamiento y postratamiento. (Tabla 3)

	<b>Pretratamiento</b>	<b>Postratamiento</b>	<b>Valor de p</b>
Ácido úrico sérico (mg/dl)	7,67±1,4	7,27±1,3	0,001
Ácido úrico urinario (mg/24 hrs)	286,47±166,5	366,09±205,9	0,001

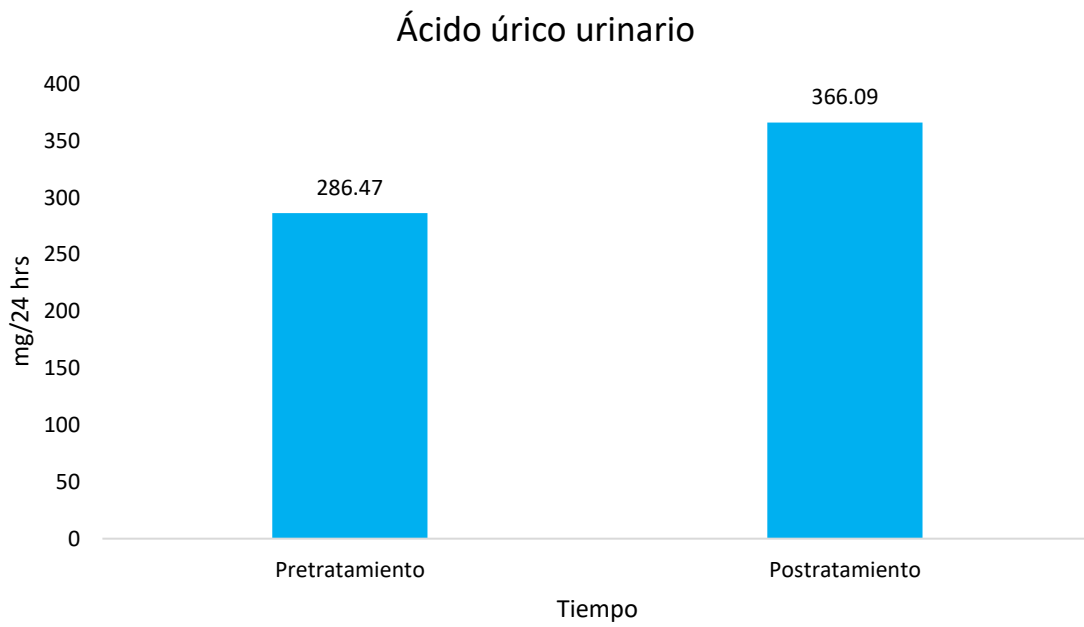
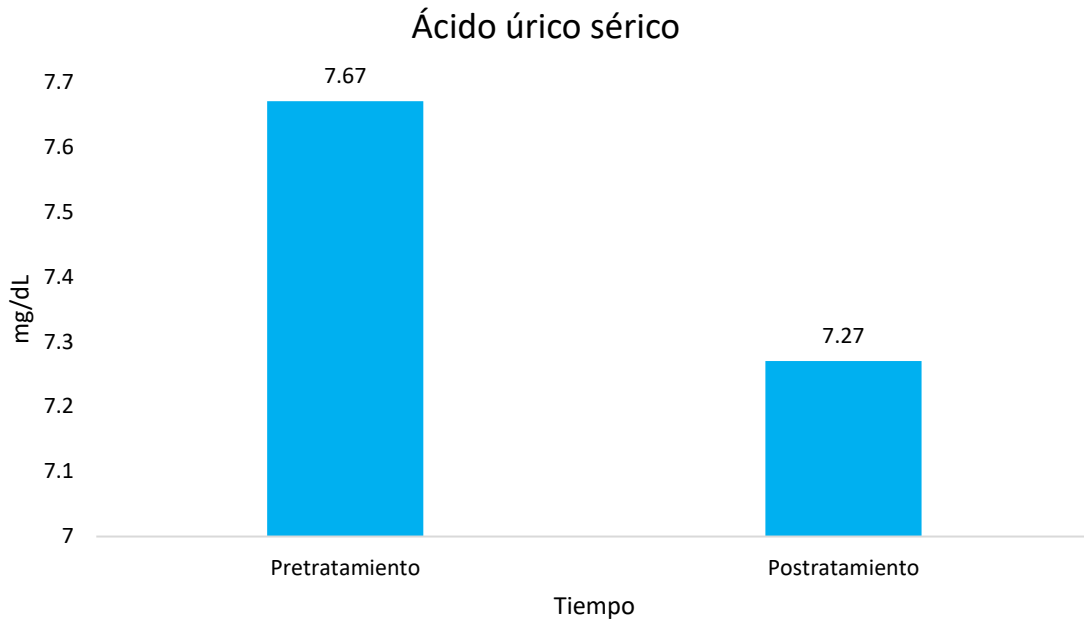
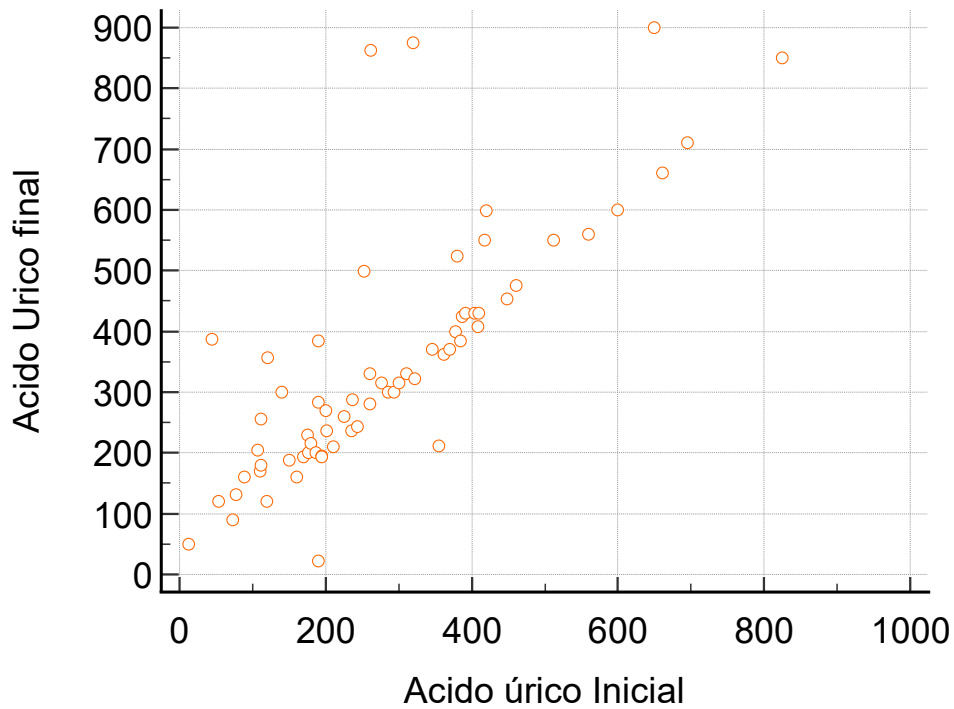


Figura 2.- Correlación entre la Excreción inicial y final del ácido úrico, bajo el efecto del Losartán.



**Correlación entre Ácido úrico inicial y final de  $r = 0.70$  ( $p < 0.001$ ). Incremento en la excreción de ácido úrico bajo efecto del Losartán.**

En la aplicación de la prueba estadística chi-cuadrada para variables cualitativas se analizó el sexo, el padecer diabetes y tabaquismo según el grado de estadio de la ERC según la KDIGO. (Tabla 4)

Variables	Opciones	TABLA IV. ESTADIO ERC KDIGO				Total	Valor de p
		G1	G2	G3	G3b		
Sexo	Masculino	1	9	3	13	26	0.355
	Femenino	0	10	9	23		
Diabetes Tipo 2	No	0	15	5	17	37	0,620
	Si	1	4	7	19		
Tabaquismo	No	1	18	9	30	58	0.449
	Si	0	1	3	6		



## DISCUSIÓN

Bryant CE y cols., realizaron un análisis post hoc de los resultados de un ensayo prospectivo en el que se evaluaron los efectos reductores de la proteinuria con el empleo del losartán, comparado con el enalapril, en 248 sujetos de estudio pediátricos, del grupo con losartán el 64.5% fueron del sexo masculino, 35.5% femenino, hipertensos en el 18.5%, teniendo más casos de proteinuria por glomerulopatías, se detectó que los niveles de ácido úrico se mantuvieron con tendencia a la normalidad a comparación del uso con enalapril, principalmente a partir de los 30 meses del 3.69% [IC del 95 %, 11,31 %, 3,93 %]), al comparar con lo obtenido en esta investigación no se tuvo otro hipertensivo adyacente, lo que limita extrapolar los resultados, sin embargo, el seguimiento a 6 meses demostró clara mejora en el nivel sérico de ácido úrico promedio.<sup>21,22</sup>

Rabello Silva N y cols., analizaron el cociente ácido úrico/creatinina sérica como predictor de enfermedad renal crónica, se detectó asociación positiva con el deterioro de la función renal a mayor elevación (OR = 6,72 [IC 95 % 1,96–22,96]) e inversamente asociado con la tasa de filtración glomerular (Coef.  $\beta$  = -2,41 [IC del 95 %: -3,44; -1,39]), considerándose un mejor predictor de gravedad, sin embargo, al comparar con aquellos con hipertensión de difícil control no se considera adecuado.<sup>23</sup>

Bahnassi A y cols., investigaron la posible relación entre el uso previo o concurrente de losartán o valsartán en pacientes recién diagnosticados de gota, en 32 pacientes durante un periodo de 3 meses, clasificados en 3 etapas; etapa I donde los pacientes fueron controlados durante 3 meses usando losartán (50 mg/día), etapa II - donde los pacientes fueron cambiados de losartán a valsartán (80 mg/día) y etapa III - donde los pacientes fueron cambiados de nuevo a losartán (50 mg/día), no se detectaron cambios significativos en parámetros bioquímicos como enzimas hepáticas, niveles séricos de creatinina, sodio y bicarbonato, pero si en los niveles

séricos de potasio y ácido úrico hasta los 6 meses de seguimiento, al comparar con los resultados obtenidos en esta investigación, fueron menores los resultados al tener solo una etapa el estudio, con estabilización de las variables bioquímicas y urinarias, pero incremento de la excreción de ácido úrico, similar a lo reportado por Kimura K y cols., que reportaron el efecto positivo de este tipo de medicamentos en aquellos con hiperuricemia asintomática. <sup>24,25</sup>

La hiperuricemia se ha asociado en pacientes con enfermedad renal crónica, que están bajo tratamiento antihipertensivo, no es así con los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, como el losartán que ha demostrado tener reducción de los niveles séricos de ácido úrico, así como un retraso en el deterioro de la función renal como lo reporta la investigación de Ramirez MEG y cols., resultados similares a esta investigación en la que se detectó reducción estadísticamente significativa del ácido úrico sérico promedio de  $7,67 \pm 1,4$  mg/dL a  $7,27 \pm 1,3$  mg/dL. <sup>26</sup>

Miao Y y cols., reportaron que la concentración sérica de ácido úrico es un factor de riesgo independiente para la enfermedad renal en etapa terminal, en una muestra de 1342 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía que participaron en el ensayo Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus With the Angiotensin II Antagonist Losartán Trial, determinaron la relación entre el cambio basal a los 6 meses, la diferencia fue de  $-0,16$  mg/dL ( $p=0,031$ ) en comparación con el placebo, favoreciendo el control de la albuminuria y previniendo el deterioro de la tasa de filtrado glomerular, mientras en esta investigación la diferencia fue de  $0,4$  mg/dL posterior a la administración de losartán, detectando un ajuste con tendencia hacia la normalidad de los electrolitos sérico y variables urinarias. <sup>19,27</sup>

Obregón LM y cols., realizaron revisión del estudio LIFE (Losartán Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) en el que se indican mejores resultados al ser sometidos a la prescripción de losartán teniendo reducción significativa de los niveles de ácido úrico, principalmente por la disminución de la reabsorción tubular al inhibir el transportador URAT1 en el borde en cepillo de las células tubulares, al comprobarlo en 23 portadores de trasplante renal, durante un periodo de 14 días, analizando la fracción de excreción y los niveles séricos, se tuvo aumento de la excreción fraccional de ácido úrico del 17% con un descenso significativo a nivel sérico, resultados similares que son reflejados al tener reducción sérica de  $7,67 \pm 1,4$  mg/dL a  $7,27 \pm 1,3$  y a nivel urinario paso de  $286,47 \pm 166,5$  mg/24 hrs a  $366,09 \pm 205,9$  mg/24 hrs. <sup>28</sup>

Eleftheriadis T y cols., reportaron que el losartán ha demostrado ser benéfico para pacientes con nefropatía diabética, con la capacidad de reducir el ácido úrico al disminuir la reabsorción, con reducción del 6% por cada disminución de 0,5 mg/dL en los niveles séricos de ácido úrico, respaldando los cambios que se obtuvieron en esta investigación. <sup>29</sup>

## CONCLUSIONES

1. Se concluye que el efecto uricosúrico del losartán en pacientes con enfermedad renal crónica G1-G3 de KDIGO atendidos en la consulta externa tuvieron un claro descenso a nivel sérico, con aumento de su excreción por vía urinaria en el Hospital Juárez de México.
2. Al registrar la frecuencia de complicaciones no se detectaron a pesar de tener pacientes delicados con cifras elevadas de ácido úrico, así como ningún efecto adverso, relacionado con la medicación .
3. El control de la presión arterial fue adecuado con el empleo del losartán, no se detectaron casos de difícil control, ni tendencia al descontrol según el sexo.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1-Ponticelli C, Podestà MA, Moroni G, Hyperuricemia As a trigger of Immune Response in Hypertension and Chronic Kidney Disease, *Kidney International*. 2020;11:1-13.
- 2- Skoczyńska M, Chowaniec M. Pathophysiology of hyperuricemia and its clinical significance – a narrative review. *Reumatologia* 2020;58(5): 312–323
- 3- Ramirez-Sandoval JC, Madero M. Treatment of Hyperuricemia in Chronic Kidney Disease ,*Contrib Nephrol*. Basel, Karger. 2018;192(1):135–146.
- 4- Kielstein JT, Pontremoli R. Management of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease: a Focus on Renal Protection,*Current Hypertension Reports*. 2020;22(1):102-9.
- 5-Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1204–11.
- 6-Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, Gelber AC. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One*. 2013;8(2):e56546.
- 7-Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):342–50.
- 8-Tsai CW, Lin SY, Kuo CC, Huang CC. Serum uric acid and progression of kidney disease: a longitudinal analysis and mini-review. *PLoS One*. 2017;12(1):1-10.
- 9-Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(5):796–803.
- 10-Kaewput W, Thongprayoon C, Chewcharat A, Rangsri R, Satirapoj B, Kaewput C, et al. Rate of kidney function decline and factors predicting progression of kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients with reduced kidney function: a nationwide retrospective cohort study. *Ther Apher Dial*. 2020;1(1):1-8.
- 11-Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(9):2221–8.

- 12-Oh TR, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Sung SA, et al. Hyperuricemia has increased the risk of progression of chronic kidney disease: propensity score matching analysis from the KNOW-CKD study. *Sci Rep.* 2019;9(1):6681-9.
- 13-Lee JW, Lee KH. Comparison of renoprotective effects of febuxostat and allopurinol in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(3):467–73.
- 14-Zhang X, Wan D, Yang G, Peng Q, Wang X. Febuxostat is superior to allopurinol in delaying the progression of renal impairment in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(12):2273–83.
- 15-Oluwaseun Oluwo ,Uric Acid and CKD Progression Matures with Lessons for CKD Risk Factor Discovery ,*CJASN* 16: 476–478, 2021.
- 16-Marissa L. Wolff, Jennifer L. Cruz ,The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia ,*Ther Adv Chronic Dis* ,2015, Vol. 6(6) 339–346
- 17- Rayner B, Trinder Y, Baines D, Isaacs S, Opie L. Effect of losartan *versus* candesartan on uric acid, renal function, and fibrinogen in patients with hypertension and hyperuricemia associated with diuretics. *Am J Hypertens.* 2006;19(1):208–213.
- 18- Ramirez MEG. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy – A review ,*Journal of Advanced Research.* 216;1(2):1-13.
- 19- Miao Y, Ottenbros SA. Effect of a Reduction in Uric Acid on Renal Outcomes During Losartan Treatment. *Hypertension.* 2011;58(1):2-7.
- 20- Hamada S, Hisatome I. Effect of the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan on uric acid and oxypurine metabolism in healthy subjects. *Internal Medicine.* 2017;41(10):1-11.
21. Bryant CE, Rajai A, Webb NJA, Hogg RJ. Effects of losartan and enalapril on serum uric acid and GFR in children with proteinuria. *Pediatric Nephrology.* 2021;36(1):3211–3219.
22. Nagendra S, Yogaraje CV, Kashinath RT. A comparative study of plasma uric acid, erythrocyte uric acid and urine uric acid levels in type 2 diabetic subjects. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2015;3(12):571-574.
23. Rabello Silva N, Torres Gonçalves CE, Lemes Naves Gonçalves D, Minardi Mitre Cotta R, Saraiva da Silva L. Association of uric acid and uric acid to creatinine ratio with chronic kidney disease in hypertensive patients. . *BMC Nephrology.* 2021;22(311):1-8.

24. Bahnassi A, Abuirmeileh A, Abuirmeileh A. The hypotensive and uricosuric effect of valsartan compared to losartan in gout patients. *Journal of Health Specialties*. 2016;1(1):52-55.
25. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798-810.
26. Ramirez MEG, Bargman JM. Treatment of asymptomatic hyperuricemia in chronic kidney disease: A new target in an old enemy – A review. *Journal of Advanced Research* 8 (2017) 551–554
27. Rabello Silva N, Torres Gonçalves CE, Lemes Naves Gonçalves D, Minardi Mitre Cotta R, Saraiva da Silva L. Association of uric acid and uric acid to creatinine ratio with chronic kidney disease in hypertensive patients. *BMC Nephrology*. 2021;22(311):1-8.
28. Obregón LM, Cobeñas C, Diaz C, Greco G, Groppa R. Hiperuricemia, enfermedad renal crónica y trasplante renal (parte II). *Nefrología, Diálisis y Trasplante*. 2016;36(2):124-136.
29. Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis L. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *Journal of Advanced Research*. 2017;8(1):555–560.



**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	15	07	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
<b>No. de Registro del área de protocolos</b>	Si X	No	Número de Registro	HJM 169-22 R
EFECTO URICOSÚRICO DE LOSARTÁN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA G1-G3 DE KDIGO ATENDIDOS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO-SSA."				
<b>Nombre Residente</b>	DR.OBETH VALENCIA PEÑALOZA			
<b>Director de tesis</b>	DR.EN C.FERNANDO ARTURO REYES MARIN			
<b>Director metodológico</b>				
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2021-2022	<b>Especialidad</b>	NEFROLOGÍA	
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGIOSCAM</b>	<b>PORCENTAJE</b>	3%
<b>COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS</b>	SI	X	NO	
<b>COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS</b>	SI	X	NO	
<b>RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	X	NO	
<b>RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO</b>	SI	X	NO	
<b>CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	X	NO	
<b>PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS</b>	SI		NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
<b>Si</b>	X	<b>Comentarios</b>		
<b>No</b>				

*DCLJADO OCHOA Y DE LOS DOLORS*

**VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN  
DE INVESTIGACIÓN**