

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
DR. BERNARDO SEPULVEDA G.**

**EL ACIDO URICO COMO MARCADOR DEL ESTADO INFLAMATORIO DE PACIENTES EN
HEMODIALISIS**

TESIS QUE PRESENTA

**DR. MARLON ORLANDO JAIMES CADENA
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**

**ASESORES
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
DR. GUILLERMO GONZALEZ MENDOZA**

**SERVICIO DE NEFROLOGIA
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

MEXICO D.F.

FEBRERO 2008



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.

DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ASESOR:
DOCTOR
PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

ASESOR:
DOCTOR
GUILLERMO GONZALEZ MENDOZA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

DEDICATORIA

Al Eterno Creador:

Su amor, comprensión y cuidado me dieron
la oportunidad de finalizar
este periodo de entrenamiento,
fué un peldaño importante
de los muchos que quedan
por recorrer.

A mi querido papá:

Tu anhelo fué verme una vez más
venciendo otra etapa de mi vida,
se que no pude verte
pero un día podré abrazarte
al terminar mi labor en esta vida.

A mi amada familia:

Roxana, Gabriela, Jahaziel y Darita
su amor me mantuvo firme
y me dió fuerzas
para seguir adelante.

A mi mamá y hermano:

No existen palabras para agradecer
todo su apoyo
no solo fueron palabras
sino un respaldo eficaz.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes:
Sin saberlo abrieron páginas incontables
de conocimiento y la posibilidad de
afianzar y perfeccionar destrezas
que luego se convirtieron
en herramientas
de ayuda a sus dolencias.

A mis profesores y compañeros:
A quienes agradezco su comprensión y
amistad, muchos de ellos más que
colegas fueron amigos,
nos veremos pronto.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social:
Me siento orgulloso de haber trabajado y estudiado
en sus recintos, gracias por la oportunidad
que me brindaron

A México:
Bella tierra que me acogió
durante este periodo de
formación.

TABLA DE CONTENIDO

	PAGINA
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
I PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
II INTRODUCCION	6
II.1 Marco teórico	6
II.2 Justificación	9
II.3 Pregunta de investigación	10
II.4 Hipótesis	10
II.5 Objetivo primario	10
II.6 Objetivo secundario	11
III MATERIAL, PACIENTES Y METODOS	12
III.1 Diseño del estudio	12
III.2 Universo del trabajo y tiempo de estudio	12
III.3 Selección de participantes	12
III.4 Datos clínico laboratoriales	12
III.5 Análisis estadístico	14
III.6 Consideraciones éticas	15
III.7 Recursos para el estudio	15
IV RESULTADOS	16
V DISCUSION Y ANALISIS	24
VI CONCLUSIONES	31
VII ANEXOS	32
VIII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34

RESUMEN.

Antecedentes. La inflamación crónica es una respuesta vascular a una gran variedad de estímulos lesivos. La hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. El Ácido Úrico puede ser un marcador útil por su relación en la disfunción endotelial, en la proliferación de células de músculo liso vascular in vivo e in vitro, en el desacoplamiento de la síntesis del Óxido Nítrico y la relación con la actividad de la Xantina Oxidasa.

Objetivo: Evaluar si hay correlación entre los niveles de ácido úrico y proteína C reactiva en pacientes en hemodiálisis.

Material, pacientes y métodos. Se trata de un estudio transversal analítico. Doscientos tres pacientes de la Unidad de Hemodiálisis se incluyeron entre 1º de Enero y el 30 de junio del 2007. Se excluyeron los pacientes con procesos de inflamación o infección activos en el periodo de estudio. Se registro información sobre edad, sexo, comorbilidad calificada según el Índice de Davies, proteína C reactiva, ácido úrico, albúmina, colesterol total, triglicéridos, bicarbonato, calcio, fósforo, producto calcio-fósforo, PTHi, bilirrubina total, alaninoaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa, gamaglutamiltransferasa, ferritina, fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, tipo de membranas de dializador, tipo de máquina hemodializadora, urea residual, función renal residual, Kt/V y la Tasa de Catabolismo Proteico. Análisis estadístico: mediante pruebas de asociación (R de Pearson), regresión lineal y logística uni y multivariable, con una $P < 0.05$, procesados con paquete estadístico SPSS versión 10.0.

Resultados. Ciento setenta y seis pacientes ingresaron al estudio, 48.9% correspondieron al género masculino y 51.1% al femenino. Los factores de comorbilidad más frecuentes fueron la Hipertensión Arterial, la Diabetes Mellitas y la obesidad. En cuanto al tratamiento 46.6% tomaban alopurinol y el 27.8% diuréticos de asa, al final sin asociación estadísticamente significativa relacionada a los niveles de ácido úrico. El Índice de Comorbilidad de Davies identificó que el 93.7% de pacientes tenía 1 o más procesos comórbidos asociados. El promedio de PCR fue de 0.56 ± 0.32 mg/dl (rango 0.11-1.54), el 66.47% tuvieron PCR > 0.3 mg/dl. La concentración media de ácido úrico fue de 7.93 ± 2.41 mg/dL, con concentraciones más altas en pacientes con PCR > 0.3 mg/dL. La correlación ácido úrico PCR fue positiva y estadísticamente significativa (R de Pearson 0.908, b de análisis univariable 0.786, b de análisis multivariable 0.806, $P < 0.0001$). Otros determinantes importantes asociados a PCR > 0.3 mg/dL fueron el fibrinógeno y la PTHi. La prevalencia del estado inflamatorio de los pacientes en hemodiálisis fue de 66% (117/176 pacientes) en este periodo.

Conclusión: El ácido úrico podría ser considerado un marcador de inflamación crónica por su asociación con los niveles elevados de PCR.

Palabras Clave. Ácido úrico, Proteína C Reactiva, Hemodiálisis, Enfermedad Renal Crónica, inflamación.

ABSTRACT

Background. The chronic inflammation is a vascular answer to a great variety of harmful stimuli. Hyperuricemia is a very frequent finding in patients with Chronic Kidney Disease. Uric Acid can be a useful marker by its relation in endothelial dysfunction, vascular smooth muscle cells proliferation (alive and vitro), Nitric Oxide Sintase uncoupling and relation with Xantino Oxidase activity.

Objective: To evaluate if exists correlation between uric acid and Reactive C Protein in hemodialysis's patients.

Material, patients and methods. This is an analytical cross-sectional study. Entered the study 203 patients of Hemodialysis Unit, Nephrology Service, Specialties Hospital: "Bernardo Sepúlveda", Medical Center XXI Century, IMSS, Mexico, DF, between 1^o of January and the 30th of June 2007. All patients in hemodialysis were selected, the ones with active inflammation or infection processes excluded themselves. Registered information about age, sex, related ones to the comorbidity according Davies Index, laboratory parameters (Reactive C Protein, uric acid, albumin, total cholesterol, triglycerids, bicarbonate, calcium, phosphorus, calcium phosphorus product, PTHi, total bilirubin, alanine transaminase, aspartate aminotransferase, gammaglutamyl aminotransferase, ferritin, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, leukocytes, hemoglobin, platelets) were analyzed. Hemodialysis's parameters: dialyzers's membranes, dialyzers's machine type, residual uresis, residual renal function, Kt/V and the protein catabolism's rate. Analytical Statistics: Association tests (Pearson's r), lineal and logistic regression, $P < 0.05$. All processed with SPSS 10.0.

Results: One hundred seventy and six patients entered to study, 48.9% male and 51.1% female. More frequent comorbidity's factors were Hypertension, Diabetes and obesity. About treatment 46,6% they were with alopurinol and 27,8% diuretics (without related statistically significant association at the uric acid levels). Davies Index identify that 93,7% patients had 1 or more comorbids processes. PCR's average was 0.56 ± 0.32 mg/dl (rank 0.11-1.54), the 66,47% had PCR $> 0,3$ mg/dl. Uric acid's average was 7.93 ± 2.41 mg/dL, with higher concentrations in patients with PCR $> 0,3$ mg/dL. Uric Acid-RCP's correlation was positive and statistically significant (Pearson's R: 0,908, b of univariate analysis 0,786, b of multivariate analysis 0,806, $P < 0.0001$). Other important determinants associated to PCR $> 0,3$ mg/dL were fibrinogen and PTHi. Inflammatory state's in hemodiálisis's patients was of 66% (117/176 patients) in this period.

Conclusion: Uric acid could be considered a marker of chronic inflammation by its association with elevated RCP levels.

Key words: Reactive C Protein, Uric Acid, Hemodialysis, Chronic Kidney Diseases, Inflammation.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad de los pacientes en diálisis es varias veces mayor que la del resto de la población, corregida para la edad y el sexo. En estos pacientes, las causas de muerte cardiovascular son las más frecuentes. Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan alteraciones en la respuesta inmune, tanto específica como inespecífica¹. Se les puede considerar como inmunodeficientes¹⁻². La hemodiálisis no soluciona la mayoría de estos trastornos e incluso añade nuevos, al aumentar la exposición del paciente a materiales no biocompatibles, endotoxinas y sustancias como el acetato del líquido de diálisis, entre otros. Esta situación se acompaña de un predominio de citoquinas proinflamatorias sobre las antiinflamatorias^{1,2}, por lo que algunos de estos pacientes mantienen una reacción inflamatoria crónica. Los reactantes de fase aguda positivos, como la proteína C reactiva y el fibrinógeno, con frecuencia están aumentados en el suero y los negativos, como la albúmina y prealbúmina, disminuidos. Estos reactantes de fase aguda son capaces de predecir el riesgo de muerte en estos pacientes, incluso después de haber ajustado la mortalidad a otros factores, tales como la edad, sexo, diabetes, etc.

Un buen factor predictivo de riesgo de muerte en hemodiálisis debería, por tanto, valorar no sólo el riesgo cardiovascular sino también la nutrición y la cantidad y calidad de la diálisis. Todos estos factores están imbricados en el síndrome MIA (malnutrición, inflamación y aterogénesis) descrito en los pacientes en hemodiálisis⁶.

Los factores de riesgo cardiovascular no clásicos en la uremia (el aumento de la demanda de O₂ por la hipertrofia ventricular izquierda, la disminución de la complacencia del árbol vascular renal, las fístulas arteriovenosas que provocan sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo, la anemia, la hipervolemia, la sobrecarga crónica de sal, el aumento de la permeabilidad endotelial, la hipoalbuminemia, la hiperfosfatemia, la hiperhomocisteinemia, el aumento de los reactantes de fase aguda, las citoquinas de procesos crónicos que provocan hipoalbuminemia, el síndrome MIA, el aumento del stress oxidativo, la disminución de la defensa de los antioxidantes y la presencia de los productos de lipoxidación avanzados), así como los clásicos

(hipertensión arterial, tabaquismo, obesidad, falta de actividad física, dislipidemia y diabetes mellitus) incrementan la morbimortalidad de 3.5 a 5 veces respecto a la población general, lo cual hace necesaria su identificación y manejo oportunos⁶⁻⁸.

Estos elementos han llevado al autor a realizar el presente trabajo con el fin de determinar la utilidad del ácido úrico como probable marcador válido en el diagnóstico de inflamación crónica, relacionándolo a otros ya bien definidos como la PCR, así como la prevalencia del estado inflamatorio de los pacientes con hemodiálisis en el lugar de estudio.

II. INTRODUCCION:

1. Marco Teórico

La inflamación es una respuesta vascular frente a una gran variedad de estímulos lesivos, caracterizada por el movimiento de células desde la luz vascular hacia el interior de la pared vascular en el lugar en el que se ha iniciado el estímulo nocivo, bajo la influencia de factores quimiotácticos producidos localmente¹. Cuando el estímulo inflamatorio es persistente o se repite continuamente se producirá una inflamación crónica². El infiltrado de células inmunitarias típico de la inflamación crónica está compuesto por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La liberación crónica de mediadores de la inflamación producirá lesión tisular, cicatrización y la posible pérdida de la función tisular².

Actualmente se conocen decenas de moléculas implicadas en el proceso inflamatorio, algunas de ellas con efectos contrapuestos según sea la célula sobre la que actúan, o incluso según sean las condiciones ambientales. Se ha sugerido que algunas de ellas pueden ser utilizadas como marcadores del estado inflamatorio como tal.

Idealmente, un marcador debe poder determinarse en muestras de sangre, tejidos u orina y debe estar relacionado causalmente con una enfermedad determinada. Así mismo debe poder predecir la aparición de un evento de forma precisa (sensibilidad y especificidad), ser reproducible e independiente de otros marcadores, capaz de medirse de forma rápida y sencilla, con un costo justificable y asequible. De esta manera, un marcador de riesgo puede tener implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

Entre los marcadores de inflamación que han recibido mayor atención están los reactantes de fase aguda, entre los cuales se incluye a la proteína C reactiva, el fibrinógeno, el ácido siálico, la proteína sérica amiloide A, la velocidad de sedimentación globular y el recuento leucocitario³.

La Proteína C Reactiva (PCR) es un reconocido marcador de inflamación vascular y predictor de eventos isquémicos ateroscleróticos⁴⁻⁵. Esta fué descubierta en 1930 por William Tillet y Thomas Francis. Los investigadores vieron, que sueros de pacientes con neumonía por neumococo coprecipitaban con el polisacárido C de la pared celular de los neumococos. Debido a esta reacción se bautizó este factor como "proteína C reactiva" (PCR). Esta es un tipo especial de proteína producida por el hígado que sólo está presente durante episodios de inflamación aguda. El aspecto más importante de la PCR es su interacción con el sistema del complemento, el cual es uno de los mecanismos de defensa inmunológica del cuerpo. La prevalencia de niveles elevados de PCR es muy alta en pacientes con insuficiencia renal crónica⁶⁻⁸. Sin embargo en esta población otros factores también están involucrados en el desarrollo de inflamación, entre ellos el estrés oxidativo⁹⁻¹⁵, infecciones ocultas¹², la exposición a membranas no compatibles biologicamente, lipopolisacáridos u otros componentes de los filtros de hemodiálisis¹⁶⁻²⁰. En la actualidad se sabe que muchos factores de riesgo clásicos (tabaco, diabetes mellitus, obesidad, hipercolesterolemia, etc) están asociados a inflamación crónica²¹.

La PCR esta aumentada en:

- Enfermedades inflamatorias: Artritis Reumatoide, Fiebre Reumática, Artritis tipo monoartritis y artritis seronegativas. Diferentes espondilitis inflamatorias, la más representativa la anquilosante. Enfermedades inflamatorias vasculíticas con ó sin síntomas articulares. Son muy representativas la polimialgia reumática y las arteritis de células gigantes. Enfermedades inflamatorias en otras localizaciones como las digestivas de Crohn y colitis ulcerosa, ó pulmonares como el Wegener.
- Necrosis tisular en general por isquemia o infarto. La más representativa el infarto de miocardio que muestra incrementos de PCR a las horas, en la mayoría de las ocasiones, en minutos, con tendencia a la normalización a los 7 días. Últimos Ensayos Clínicos parecen demostrar su aumento en todo tipo de INJURIAS CARDIACAS.

- Tumores malignos incluidos los más frecuentes como los de pulmón, mama y cánceres del tubo digestivo. Después de tratamiento con éxito y normalización de la PCR, la evolución de la misma puede constituir un buen marcador tumoral.
- El rechazo de trasplante de órganos ó de médula ósea.
- Traumatismos, fracturas ó quemaduras.
- Infecciones particularmente las bacterianas, en diferentes localizaciones. Las elevaciones son más modestas en las infecciones víricas

Por tanto, procesos comórbidos tales como la enfermedad aterosclerótica isquémica²²⁻²⁵, la disfunción del ventrículo izquierdo²³, las calcificaciones vasculares²⁴⁻²⁵ y las neoplasias, entre otras han sido y serán parte del análisis del paciente inflamado.

La prevalencia del estado inflamatorio en pacientes con enfermedad renal crónica es alta, estudios al respecto la reportan en un rango de 32 al 42%^{6-8,79} en predialisis, del 31 al 69.2% en diálisis peritoneal⁸⁰ y del 48.1 al 90% en hemodialisis⁸¹⁻⁸².

La hiperuricemia es otro hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas (las purinas son los bloques constituyentes del ARN y ADN). El ser humano convierte los nucleósidos de purina, adenosina y guanosina, al producto final excretado, el ácido úrico. La secuencia bioquímica específica comienza con la adenosina que se desamina a inosina por la adenosíndesaminasa. La fosforólisis de los enlaces N-glucosídicos de la inosina y guanosina, catalizada por la nucleósido de purina fosforilasa, libera ribosa 1-fosfato y una base purínica. A continuación la hipoxantina y guanina forman xantina en reacciones catalizadas por la xantino oxidasa (Fig 1). Luego la xantina se oxida a ácido úrico en una segunda reacción catalizada también por la xantino oxidasa. La mayor parte del ácido úrico producido en el organismo es excretado por los riñones.

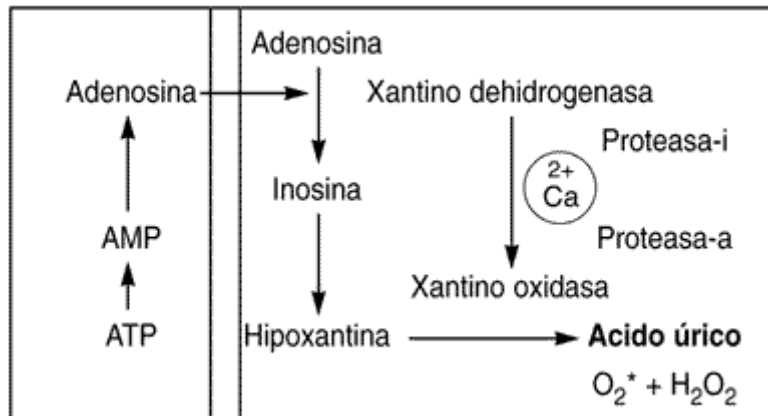


Figura 1. Formación del ácido úrico (tomado de Alejandro Martínez S, Pedro Pérez C, Cristóbal Ossa A, Ramón Corbalán H, Jorge Jalil M, Pablo Castro G. Mónica, Acevedo B. *Hyperuricemia as a marker for anaerobic threshold in chronic cardiac failure*. Rev. méd. Chile v.129 n.5 Santiago mayo 2001)

Una gran parte de estudios han tratado de establecer su relación con diversas patologías ligadas al estado inflamatorio, numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la hiperuricemia y la mortalidad cardiovascular en la población aparentemente sana²³⁻²⁴, en hipertensos²⁵, en la obesidad³⁰, en estados de resistencia a la insulina³¹, en el síndrome metabólico³⁴, en la insuficiencia cardíaca crónica³² y en pacientes sometidos a diálisis³³. Se han sugerido diversos mecanismos por los que el AU podría jugar un papel patogénico directo sobre la enfermedad cardiovascular²⁷⁻²⁹, al presente aun se debate si la hiperuricemia es directamente patogénica o es simplemente un marcador de otros factores de riesgo.

2. Justificación

La hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, por otro lado también es frecuente la presencia del Estado Inflamatorio en este mismo grupo de personas. Existen varios marcadores de inflamación descritos de los cuales uno accesible al medio podría ser el Acido Úrico, que comparado con otros ya bien definidos como la PCR podrían identificar la presencia de inflamación, así se podrían establecer medidas de control y diagnóstico del estado inflamatorio crónico que puedan mejorar la sobrevida de los pacientes renales de forma específica.

3. Pregunta de investigación

¿Existe relación entre los niveles del ácido úrico y la proteína C reactiva, para que el primero pueda ser considerado marcador del estado inflamatorio en pacientes en hemodiálisis?

4. Hipótesis:

Si existe relación entre los niveles del ácido úrico y la proteína C reactiva por la relación del primero con la disfunción endotelial, la proliferación de células de músculo liso vascular in vivo e in vitro, con el desacoplamiento de la sintasa del Oxido Nítrico y la relación con la actividad de la Xantina Oxidasa descrito en pacientes con estado inflamatorio en pacientes con enfermedad renal crónica.

5. Objetivo primario

Evaluar si hay correlación entre los niveles de ácido úrico y proteína C reactiva en pacientes en hemodiálisis.

6. Objetivo secundario

Determinar la prevalencia del Estado Inflamatorio en pacientes en hemodiálisis del Hospital de Especialidades: Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, DF, México.

III. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

1. **Diseño del estudio:** Transversal analítico.

2. **Universo de trabajo y tiempo de estudio:**

El total de pacientes (No 203) de la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF, entre 1º de Enero y el 30 de junio del 2007.

3. **Selección de los participantes**

- a. Criterios de inclusión: Todos los pacientes en tratamiento de sustitución de la función renal en la modalidad de hemodiálisis pertenecientes al Servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- b. Criterios de exclusión: Pacientes con procesos de inflamación o infección activos en el periodo de estudio.

4. **Datos clínico laboratoriales:**

Ingresaron al estudio 203 pacientes de los cuales fueron eliminados 27, veinte y uno de ellos por cursar con proceso inflamatorio o infeccioso agudo que fueron motivo de ingreso hospitalario y 6 por no contar con informes de laboratorio completos para el presente estudio, quedaron 176 que son el universo final.

La recolección de datos clínicos y analíticos de los pacientes incluidos en la investigación se realizaron en la primera y segunda visitas a la Consulta Externa de la Clínica de Hemodiálisis de este Centro durante el periodo de estudio.

Se tomaron en cuenta la edad y sexo de los participantes. Así mismo se recabó información sobre el diagnóstico etiológico de la Insuficiencia renal. Para establecer el grado de comorbilidad se utilizó el método de Davies y col³³, para ello

en cada paciente se valoró la presencia o ausencia de los siguientes procesos: diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, disfunción ventricular izquierda, obesidad, enfermedad vascular periférica, neoplasias, enfermedad autoinmune sistémica, alteración funcional y/o mecánica de la respiración y disfunción hepática. El grado de comorbilidad se calificó como 0 cuando no existían ningún factor de los citados, 1 cuando estaban presentes 1-2 procesos comórbidos y 2 cuando presentaban 3 o más.

El Índice de Masa Corporal (IMC) fue medido mediante la fórmula peso/talla² (Kg/m²), se estableció como punto de corte para la obesidad³⁵ un IMC igual o mayor a 30 Kg/m².

En cuanto a los indicadores laboratoriales se tomaron en cuenta los siguientes: Proteína C Reactiva (CPRLX, prueba Tina-quant, intensificada con latex, procesada en analizador Roche Hitachi 904) el valor de referencia según la normalización de proteínas fue < 0.5 mg/dl=5 mg/L=48 nmol/L, considerándose como punto de corte para discriminar el estado inflamatorio⁵ 0.3 mg/dl; ácido úrico (UAplus, con analizador Roche Hitachi 904 [RH904]) con rango de normalidad entre 3.4-7 mg/dl para hombres y 2.4-5.7 para mujeres; albúmina (3.4-4.8 mg/dl RH904); colesterol total (0-200 mg/dl RH904); triglicéridos (50-200 mg/dl RH904); bicarbonato (22-24 mEq/L, procesado en gasómetro IL106); fósforo (2.7-4.5 mg/dl RH904); calcio (8.4-10.2 mg/dl RH904); producto calcio-fósforo (<55 mg²/dl² aplicable a ERC E5 según K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease); PTHi (paratohormona intacta, procesado por método IRMA, rango de normalidad 7-53 pg/mL, en ERC E5 150-300 pg/mL según K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease); bilirrubina total (0-1.1 mg/dl RH904); Alaninoaminotransferasa (ALT 2-41 U/L RH904); Aspartatoaminotransferasa (AST 2-38 U/L RH904); gamma-glutamilttransferasa (GGT 7-49 U/L RH904); ferritina (28-397 ng/mL RH904); fibrinógeno (200-400 mg/dl RH904); velocidad de

sedimentación globular (VSG 0-12 mm/h); leucocitos (No x 10³/uL), hemoglobina (%) y plaquetas (No x 10³/uL).

Indicadores relacionados al tratamiento de sustitución renal: membranas de dializador utilizadas (Polisulfona, F8 y F80, Fresenius Medical Care); tipo de máquina hemodializadora (modelo 4008 H/S, Fresenius Medical Care); uresis residual (ml/24 horas); función renal residual (ml/min); Kt/V (punto de corte 1.2, single pool, diálisis adecuada igual o mayor a 1.2, NKF-K/DOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY); Tasa de Catabolismo Proteico (con un punto de corte de 0.8 g.kg.d, cifras menores asociadas a mayor morbi-mortalidad³⁶⁻⁴⁰)

5. Análisis estadístico:

Todas las variables continuas fueron expresadas como promedio y desvío Standard, entre ellas, la PCR fue el punto de referencia como marcador inflamatorio reconocido en estudios previos^{2-5,7}, se tomo 0.3 mg/dl como punto de corte para discriminar entre los pacientes sin estado inflamatorio o con PCR baja y aquellos con estado inflamatorio o PCR alta. Se realizó la “prueba de contraste de normalidad de Shapiro-Wilks” para determinar si la muestra provenía de población normal, calculada por medio del “Manual de applets de BioMates”. Para ver su asociación con las variables independientes se utilizaron pruebas de asociación bivariada mediante la determinación del coeficiente de Pearson, complementándose el análisis mediante regresión lineal y regresión logística. Las variables independientes que fueron analizadas en los modelos univariados fueron: edad, sexo, IMC, índice de comorbilidad, ácido úrico, albúmina, colesterol, triglicéridos, bicarbonato, fósforo, calcio, producto calcio-fósforo, PTHi, bilirrubina total, ALT, AST, GGT, ferritina, fibrinógeno, VSG, leucocitos, hemoglobina, plaquetas, uresis residual, función renal residual, Kt/V, tasa de catabolismo proteico, tratamiento con Inhibidores de la enzima convertidora de la Angiotensina

II (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), estatinas, diuréticos, alopurinol y antiagregantes plaquetarios. Para determinar la asociación bivariada de las variables se calculó la "r" de Pearson. En los modelos multivariados tanto logístico como lineal se utilizó el método de eliminación progresiva condicional mediante el programa SPSS, versión 10.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor $P < 0.05$.

6. Consideraciones éticas:

Todas las variables estudiadas forman parte de los controles habituales de los pacientes, lo cual no hizo necesario la firma del consentimiento informado. Sin embargo las instancias correspondientes tuvieron conocimiento de la investigación por el protocolo, presentado y aprobado en el Comité de Evaluación respectivo de la Institución Sede.

7. Recursos para el estudio

Los recursos humanos, materiales y financieros se encontraron disponibles en el HECMNSXXI.

IV. RESULTADOS

Se estudiaron 176 pacientes con Insuficiencia Renal en Estado Terminal, correspondientes a la Estado 5 de la Enfermedad Renal Crónica de las guías KDOQI, todos en tratamiento de sustitución de la función renal en la modalidad de Hemodiálisis. Del sexo masculino 86 pacientes (48.9%) y del femenino 90 (51.1%). En cuanto a la etiología de la IRC predominó la nefropatía diabética (41.47%) en relación a la otras causas (tabla No 1).

Tabla 1.: Etiología de la Insuficiencia renal crónica

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
No determinada	75	42.61
Nefropatía diabética	73	41.47
Rechazo crónico aloinjerto	12	6.81
Nefroangioesclerosis	9	5.11
Uropatía obstructiva	4	2.27
Nefropatía lúpica	2	1.13
Nefrectomía	1	0.56
Total	176	100

Existió alta prevalencia de factores comórbidos, siendo los mas frecuentes la hipertensión, diabetes y obesidad (tabla No 2). Al momento del estudio ningún paciente padecía gota aguda o crónica.

Tabla 2. : Comorbilidad (n=176)

Factor comórbido	Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión	138	78.4

Diabetes	71	40.3
Obesidad	56	31.8
Disfunción hepática	22	12.5
Enfermedad coronaria isquémica	10	5.7
Disfunción ventricular izquierda	10	5.7
Enfermedad vascular periférica	3	1.7
Alteración funcional y/o mecánica de la respiración	1	0.6
Enfermedad autoinmune sistémica	1	0.6
Neoplasias	0	0

En cuanto al tratamiento, dada la importancia relacionada al efecto sobre los niveles de ácido úrico, 82 pacientes (46.6%) tomaban alopurinol, diuréticos 49 (27.8%) y otros medicamentos habituales para el tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica tal como se detallan en la tabla No 3.

Tabla 3. : Tratamiento (n=176)

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Inhibidor enzima convertidora de angiotensina (IECA)	113	64.2
Alopurinol	82	46.6
Estatinas	73	41.5
Antiagregantes plaquetarios	64	36.4
Diuréticos	49	27.8
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)	37	21

El Índice de Comorbilidad de Davies pudo evidenciar que un gran porcentaje de la población tenían asociados al menos entre 1-2 factores comórbidos tal como se muestra en la distribución del universo global (Tabla No 4).

Tabla 4. : Distribución del índice de comorbilidad de Davies (n=176)

Índice de comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
0	11	6.3
1	131	74.4

La concentración media de la PCR fue de 0.56 mg/dl \pm 0.32, rango de 0.11 a 1.54. El 66.47% (117) de los pacientes tuvo una PCR superior a 0.3 mg/dl. Realizado el test de Shapiro-Wilks para corroborar que la muestra correspondía a una población de distribución normal se reportó un valor del estadístico $W= 0.9119$ ($P < 0.05$), lo cual no hizo necesaria su conversión a logaritmos para suavizar la curva muestral (Figura No 2).

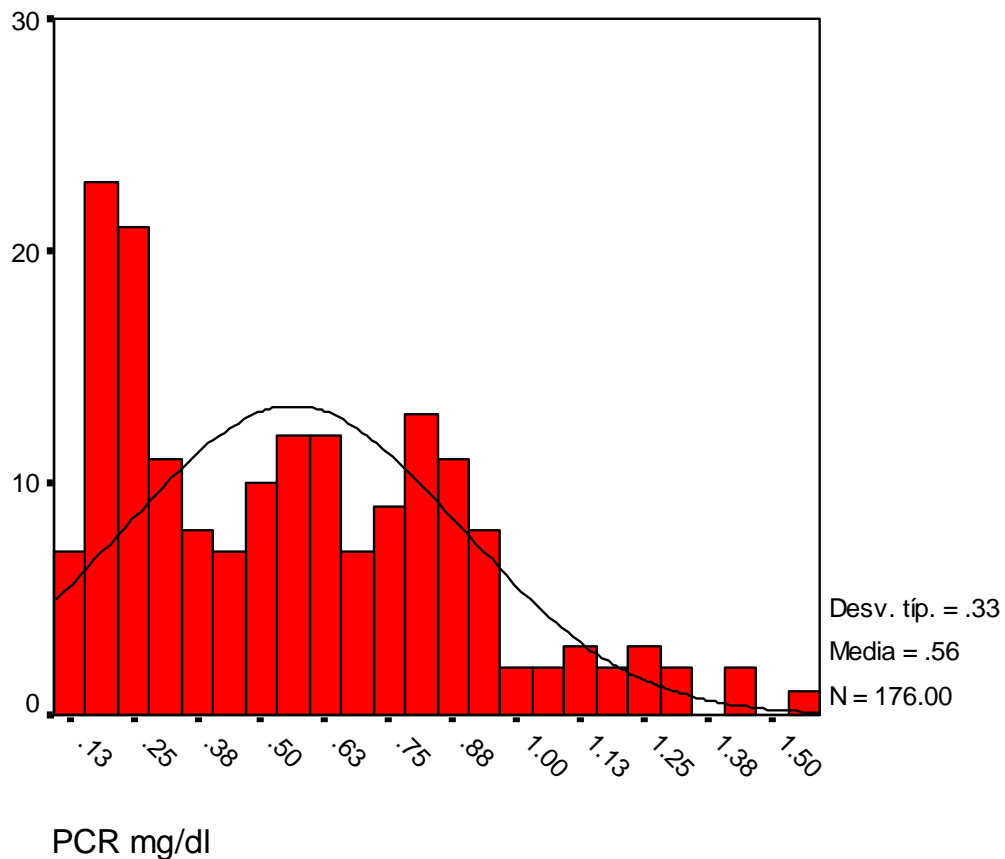


Figura 2. Histograma que representa la frecuencia de distribución de los valores de Proteína C Reactiva en el grupo de estudio

Las características clínicas de los pacientes divididos de acuerdo a terciles de la PCR se muestran en la tabla 5

Tabla 5. : Características clínica y bioquímicas de los pacientes según terciles de la Proteína C Reactiva (n=176)			
Variable	Tercil inferior	Tercil medio	Tercil superior
Edad (años)	45.86±14.41	45.98±13.47	47.1±1.58
Sexo (varon/mujer)	29/30	29/29	29/30
Proteína C Reactiva rangos (mg/dl)	0.11-0.30	0.31-0.70	0.75-1.54
Índice de comorbilidad de Davies = 0 (%)	54	46	25
Índice de comorbilidad de Davies = 1 (%)	39	56	69
Índice de comorbilidad de Davies = 2 (%)	7	2	6
IMC (Kg/m ²)	24.83±2.56	24.51±1.9	25.74±0.37
Ácido úrico (mg/dl)	5.49±1.11	8.07±1.1	10.26±0.25
Leucocitos (No x 1000/uL)	6.96±1.25	7.71±1.14	8.25±0.16
Hemoglobina (%)	9.5±1.21	9.36±0.99	9.01±0.16
Plaquetas (No x 1000/uL)	217.55±67.63	218.06±101.22	220±12.38
Albúmina (g/dl)	4.04±0.42	3.71±0.42	3.46±0.08
Colesterol total (mg/dl)	189.27±35.39	194±36.68	218.17±7.1
Triglicéridos (mg/dl)	186.2±61.85	187.06±66.31	245.53±14.05
Bicarbonato (mEq/L)	21.37±2.09	19.27±2.31	16.51±0.36
Fósforo (mg/dl)	5.73±1.09	6.11±1.24	5.92±0.15
Calcio (mg/dl)	9.21±0.75	9.5±0.7	9.4±0.11
Producto calcio fósforo (mg ² /dl ²)	53.1±12.67	58.36±14.07	55.82±1.69
PTHi (pg/ml)	533.95±250.75	575.09±297.48	560.15±40.86
Ferritina (ng/ml)	162.5±308.4	157.2±69.52	211.89±14.48
Fibrinogeno (mg/dl)	276.35±82.45	355.79±122.34	440.18±15.06
VSG (mm/h)	7.67±3.84	14.01±4.68	17.84±0.75
Bilirrubina total (mg/dl)	0.64±0.18	0.64±0.19	0.7±0.02
Alaninoaminotransferasa (U/L)	20.37±22.41	20.5±20.8	21.27±1.16
Aspartatoaminotransferasa (U/L)	19.1±12.8	20.27±14.2	26.85±2.14
Gamaglutamiltransferasa (U/L)	45.62±34.05	52±39.68	57.27±6.43
Función renal residual (ml/min)	3.06±4.75	3.19±3.87	3.17±0.49
Uresis residual (ml/24 h)	398.23±615.8	417.01±520.16	325±48.09
Kt/V	1.32±0.1	1.12±0.11	0.95±0.01
Tasa de catabolismo proteico g/kg/d	1.18±0.12	1.03±0.11	0.77±0.02
IECA (%)	64	64.5	60.4
ARA II (%)	25.4	26.8	23.6
Estatinas (%)	70.2	73.2	74.11
Diurético (%)	45.4	48.4	47.5
Alopurinol (%)	76.6	81.5	82.4
Antiagregantes (%)	20.8	36.5	19.6

Se puede apreciar que los pacientes del tercil medio y superior tenían concentraciones medias de ácido úrico significativamente superiores a la de los pacientes correspondientes al tercil inferior. La concentración media fue de 7.93 ± 2.41 y su distribución normal (figura No 3).

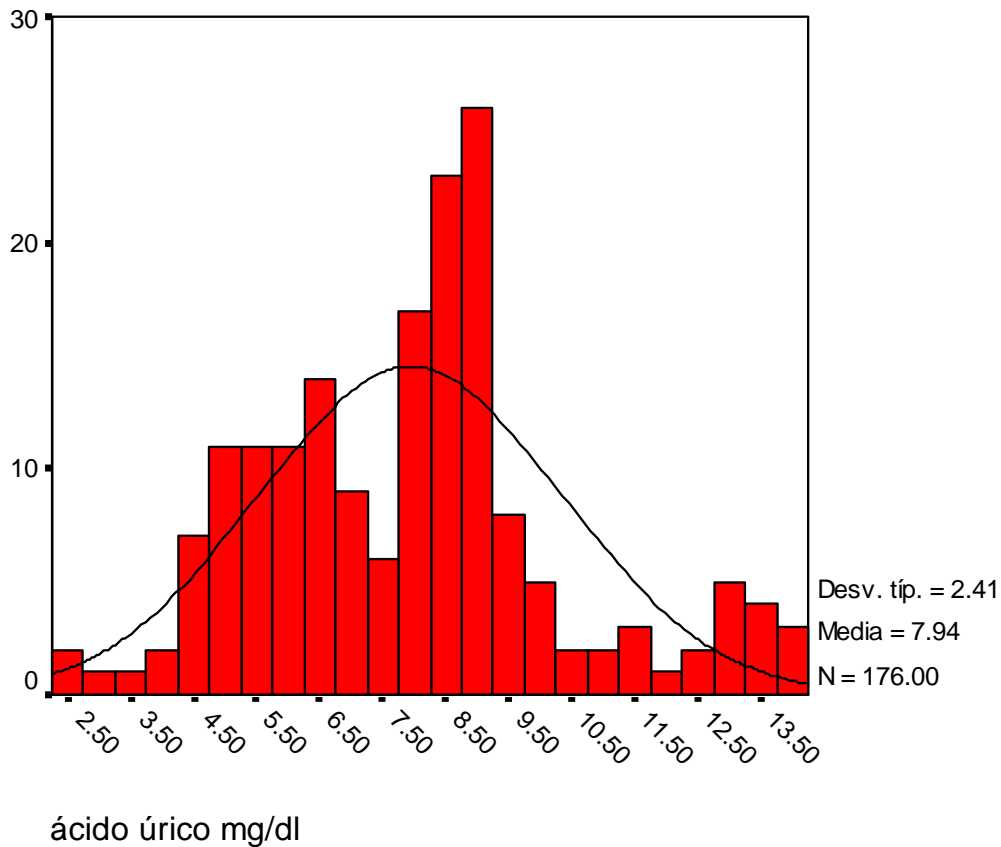


Figura 2. Histograma que representa la frecuencia de distribución de los valores de ácido úrico en el grupo de estudio

Los pacientes con una PCR superior a 0.3 mg/dl tuvieron una concentración media de ácido úrico estadísticamente significativa en relación a los pacientes con PCR inferior al punto de corte (5.49 ± 1.11 frente a 9.16 ± 0.67 , $p < 0.01$)

La prescripción de medicamentos en todos los terciles tuvo valores similares, sobre todo en lo que concierne al uso del alopurinol y los diuréticos. Si bien el Índice de Comorbilidad tuvo calificaciones más altas en los percentiles medio y superior, el análisis final no llegó a establecer significación estadística.

Realizadas las correlaciones bivariadas se tuvo el siguiente detalle (Tabla No 6):

Tabla 6. : Factores asociados a PCR superior a 0.3 mg/dl (n=176)

Variable	r de Pearson	P
Edad (años)	0.01	0.991
Sexo (0=varon/1=mujer)	0.11	0.887
Indice de comorbilidad de Davies (0,1,2)	0.48	0.0001
IMC >30 Kg/m ²)	0.146	0.53
Acido úrico (mg/dl)	0.908	0.00001
Leucocitos (No x 1000/uL)	0.329	0.001
Hemoglobina (%)	-0.186	0.013
Plaquetas (No x 1000/uL)	0.18	0.81
Albúmina (g/dl)	-0.454	0.001
Colesterol total (mg/dl)	0.305	0.001
Triglicéridos (mg/dl)	0.357	0.001
Bicarbonato (mEq/L)	-0.655	0.001
Fósforo (mg/dl)	0.75	0.325
Calcio (mg/dl)	0.164	0.03
Producto calcio fósforo (mg ² /dl ²)	0.117	0.122
PTHi (pg/ml)	0.106	0.162
Ferritina (ng/ml)	0.14	0.063
Fibrinógeno (mg/dl)	0.591	0.0001
VSG (mm/h)	0.705	0.001
Bilirrubina total (mg/dl)	0.163	0.031
Alaninoaminotransferasa (U/L)	0.047	0.535
Aspartatoaminotransferasa (U/L)	0.251	0.001
Gamaglutamiltransferasa (U/L)	0.179	0.018
Función renal residual (ml/min)	-0.21	0.781
Uresis residual (ml/24 h)	-0.7	0.353
Kt/V	-0.826	0.00001
Tasa de catabolismo proteico g/kg/d	0.62	0.411
IECA (0,1)	-0.355	0.001
ARA II (0,1)	-0.281	0.001
Estatinas (0,1)	-0.287	0.001
Diurético (0,1)	0.004	0.96
Alopurinol (0,1)	-0.505	0.001
Antiagregantes (0,1)	-0.278	0.001

Claramente se pudo evidenciar la asociación de las siguientes variables en orden decreciente de importancia: el ácido úrico, Kt/V, fibrinógeno y el Índice de Comorbilidad de Davies ($p < 0.0001$).

Por la regresión lineal y logística univariable entraron a formar parte del mejor modelo en orden decreciente de importancia el ácido úrico, fibrinógeno, PTHi, Kt/V y el Índice de Comorbilidad, finalmente al realizar el análisis de multivariable quedaron como mejores variables predictoras el ácido úrico, el fibrinógeno y la PTHi (Tabla No 7).

Tabla 7. : Regresion lineal uni y multivariable entre la PCR y las variables estudiadas (n=176)

Variable	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	Beta	P	Beta	P
Edad (años)	0.29	0.558		
Sexo (0=varon/1=mujer)	-0.62	0.215		
Indice de comorbilidad de Davies (0,1,2)	0.076	0.238		
IMC >30 Kg/m2)	0.064	0.196		
Acido úrico (mg/dl)	0.786	0.001	0.806	0.0001
Leucocitos (No x 1000/uL)	0.034	0.684		
Hemoglobina (%)	0.052	0.307		
Plaquetas (No x 1000/uL)	0.039	0.802		
Albúmina (g/dl)	0.1	0.856		
Colesterol total (mg/dl)	0.034	0.515		
Trigliceridos (mg/dl)	0.008	0.893		
Bicarbonato (mEq/L)	-0.085	0.156		
Fósforo (mg/dl)	-0.073	0.138		
Calcio (mg/dl)	-0.007	0.891		
Producto calcio f'ósforo (mg2/dl2)	-0.066	0.178		
PTHi (pg/ml)	-0.081	0.109	-0.12	0.001
Ferritina (ng/ml)	0.63	0.269		
Fibrinógeno (mg/dl)	0.117	0.033	0.155	0.006
VSG (mm/h)	0.01	0.875		
Bilirrubina total (mg/dl)	0.02	0.692		
Alaninoaminotransferasa (U/L)	-0.019	0.706		
Aspartatoaminotransferasa (U/L)	-0.016	0.762		
Gamaglutamiltransferasa (U/L)	-0.063	0.215		
Función renal residual (ml/min)	-0.005	0.925		
Uresis residual (ml/24 h)	-0.36	0.464		
Kt/V	-0.149	0.058		
Tasa de catabolismo proteico g/kg/d	0.036	0.468		
IECA (0,1)	-0.014	0.786		
ARA II (0,1)	-0.012	0.818		
Estatinas (0,1)	-0.091	0.085		
Diurético (0,1)	0.02	0.686		
Alopurinol (0,1)	-0.073	0.172		
Antiagregantes (0,1)	-0.036	0.495		

En la figura 3 se observa la nube de dispersión de la PCR y ácido urico, y en la figura 4 la recta de regresión parcial de ambas variables.

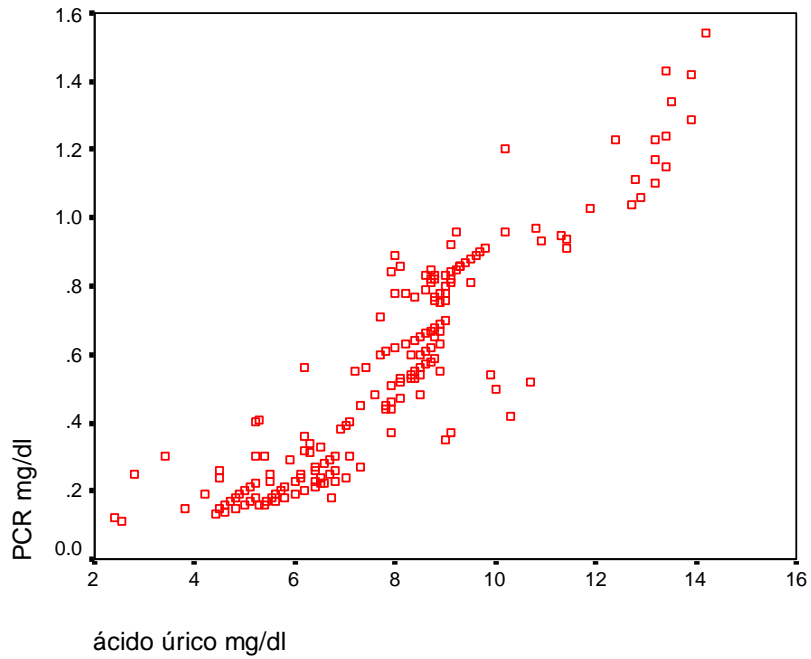


Figura No 3. Nube de dispersion de los valores de la Proteina C Reactiva y el ácido úrico

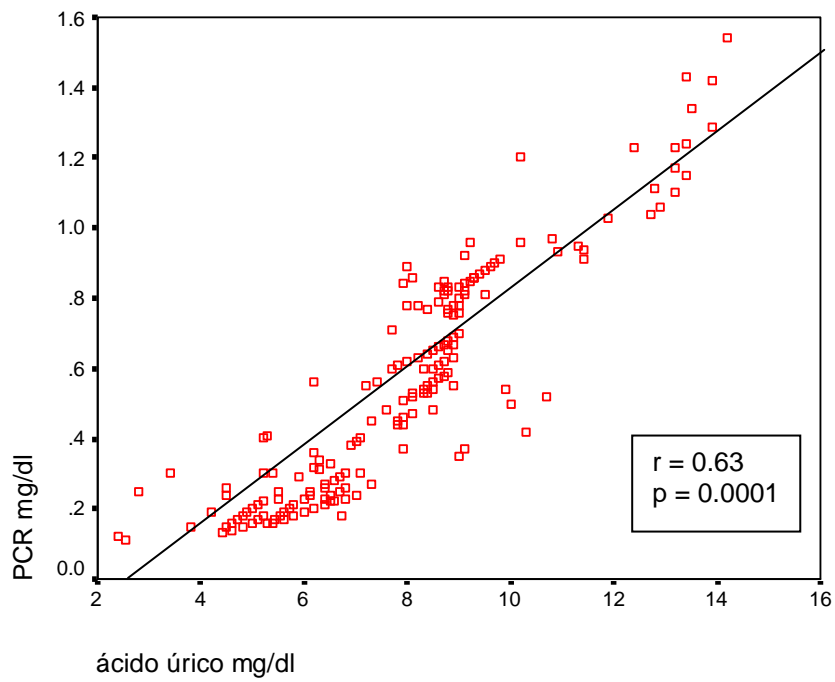


Figura No 3. Recta de regresion lineal parcial de los valores de la Proteina C Reactiva y el ácido úrico

V. DISCUSION Y ANALISIS

Los resultados del presente estudio confirman que el Estado Inflamatorio tiene una alta frecuencia de presentación en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Estadio Terminal tratados con hemodialisis. Los principales determinantes asociados a la Proteína C reactiva elevada con significación estadística fueron el ácido úrico, fibrinógeno y PTHi, sin embargo inicialmente también entraron como predictores relacionados el Kt/V y el Índice de Comorbilidad de Davies, estas finalmente fueron descartadas en el análisis lineal y logístico multivariable, otros estudios sin embargo los asociaron de forma significativa^{3,7,33,47}.

La hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC⁴⁹, entre las causas que explican este hecho: la alteración de la excreción renal y la generación del ácido úrico constituyen las más importantes. En varios estudios se ha identificado la asociación entre la hiperuricemia y el incremento del factor de riesgo cardiovascular^{23-26,50}, la insuficiencia cardíaca^{1,21,28,30,32,53}, el síndrome metabólico^{31,34}, la obesidad³⁵ y estados de resistencia a la insulina^{46,55}, en cambio son pocos los trabajos que demuestran esta asociación directa con la IRC²⁶. El presente estudio demostró la relación entre la Proteína C Reactiva (indicador de estado inflamatorio) y el ácido úrico independientemente de otros factores presentes en pacientes en hemodiálisis.

¿Cuál la explicación fisiopatológica de la hiperuricemia asociada a los estados inflamatorios? Por los menos cinco armonizados con la bibliografía al respecto: su relación con la disfunción endotelial, el papel en la proliferación de células de músculo liso vascular in vivo e in vitro, el desacoplamiento de la sintasa del Oxido Nítrico y la relación con la actividad de la Xantina Oxidasa.

En relación a la disfunción endotelial, se propuso que el ácido úrico podría cambiar su actividad química de antioxidante a prooxidante cuando penetra en la placa aterosclerótica, contribuyendo en ese medio a oxidar las lipoproteínas, sobre todo en pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2. En el presente estudio se determinó que los factores

comórbidos más frecuentes fueron la diabetes e hipertensión. En la diabetes el aumento de la glicemia constituye una carga oxidoreductora en la pared arterial y su endotelio. La hiperglucemia produce estrés oxidativo por autooxidación de la glucosa, generación de productos finales de glucosilación y especies reactivas de oxígeno. A esto se asocia el estrés reductivo por pseudohipoxia, con acumulación de Nicotina Adenina Dinucleótido Reducida (NADH) y Nicotina Adenina Dinucleótido Fosfato Reducida (NADPH) en la íntima de las arterias. Éste estrés óxido-reductivo agota los antioxidantes locales como la superóxido dismutasa, la glutatiónperoxidasa y la catalasa; en estas condiciones, el ácido úrico desarrolla su cambio paradójico de actividad antioxidante a prooxidante; esto ha conducido a comunicar que concentraciones de ácido úrico mayores de 4 mg/dL en plasma son un signo de alerta en pacientes con elementos de riesgo cardiovascular. La insulina y proinsulina juntas o individualmente activan el sistema renina-angiotensina II-aldosterona (SRAA). La angiotensina II (ANG II) es un potente inductor de la NADPH oxidasa, la cual aumenta el NADPH, este a su vez aumenta las especies reactivas de oxígeno (EROX) y el anión superóxido O_2^- en las capas íntima y media arterial. Por su parte, la hiperinsulinemia aumenta en el riñón la reabsorción de Na^+ , K^+ y Urato.

Los mecanismos que pueden elevar el ácido úrico en hipertensos son: a) la reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato; b) la isquemia local microvascular y c) el aumento de producción de lactato por la isquemia antes citada, la cual bloquea la secreción de urato en el túbulo proximal, aumentando la degradación de Acido Ribonucleico (ARN) y Acido Desoxirribonucleico (ADN) lo cual genera mayor síntesis de ácido úrico por acción de la xantino-oxidasa. Todo lo anterior incrementa la producción de EROX que neutraliza el óxido nítrico endotelial, produciendo disfunción del endotelio vascular. Aparentemente, la sintasa de óxido nítrico se desacopla y produce radicales superóxido en vez de óxido nítrico.

La proliferación del músculo liso vascular se suma a los cambios observados en los vasos de forma general como la infiltración de macrófagos en el subendotelio, en la capa media y adventicia, por tanto se comporta como una arteriopatía obliterativa que produce isquemia y mayor expresión de la renina y la Ciclooxygenasa 2 (COX-2), especialmente a nivel

preglomerular. Esta reducción del lumen puede contribuir al desarrollo de hipertensión como causa del daño, pero por otro lado también el ácido úrico puede estimular directamente la proliferación de células vasculares de músculo liso, tal como se comprobó en experimentos de cultivos de estas células en medios que contenían ácido úrico y el fenómeno contrario cuando se añadían inhibidores de la COX-2 o de los receptores de Tromboxano A2 (TX-A2). Es probable que además la Angiotensina II contribuya al desarrollo de la arteriopatía. Aun no está claro si el incremento de la renina refleja el efecto directo del ácido úrico sobre las células yuxtglomerulares o su efecto indirecto en la mácula densa y las arteriolas mediados por la estimulación de la COX-2^{29,44}.

El ácido úrico puede precipitar un proceso inflamatorio en las células del músculo liso vascular de ratas⁵⁰ mediante la activación de la Proteína Kinasa Activadora de Mitógenos p 38 (MAPK p38), Factor Nuclear Kappa Beta (NF κ b), Factor de transcripción AP-1 (AP-1) e incremento de la expresión de la COX-2 y Proteína 1 Quimioatrayente de Monocitos (MCP-1). Estos últimos hallazgos hacen referencia al rol directo del ácido úrico en la patogenia de la enfermedad vascular y el estado inflamatorio crónico.

Cuando la sintasa de óxido nítrico (SON) se desacopla⁵⁶, en vez de producir óxido nítrico, el endotelio se convierte en un productor neto de superóxido y radicales libres de oxígeno. Este desacoplamiento puede ser causado por muchos factores como: la hiperuricemia, el cambio del urato antioxidante a prooxidante, los radicales libres de oxígeno, la diabetes mellitus, la resistencia insulínica, la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, el aumento de Angiotensina II, la Hipertensión Arterial, el aumento de endotelina, la dislipidemia y el aumento de homocisteína y dimetilarginina asimétrica. La xantina-oxidasa ha sido identificada histoquímicamente dentro de la placa aterosclerótica; indicando que el ácido úrico puede ser sintetizado extracelularmente en el área. El ácido úrico induce el Factor nuclear Kappa Beta (NF κ b) y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1); adicionalmente estimula los leucocitos mononucleares a producir interleucina -1 beta (IL-1 β), Interleucina -6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Obviamente, en la clínica diaria, no es posible discernir que

cambio ocurrió primero en el paciente: si el aumento de ácido úrico o el de los marcadores de inflamación.

La hiperuricemia también puede ser una expresión de la actividad de la Xantino-Oxidoreductasa (XOR)⁵¹, no olvidemos que esta forma parte de las enzimas con molibdeno y que tiene 2 formas de presentación bioquímica la Xantino Deshidrogenasa (XDH) y la Xantino Oxidasa (XO), ambas catalizan la conversión de la Xantina a ácido úrico pero a diferencia de la XO, la XDH puede reducir tanto el oxígeno como la NAD. La XOR puede además generar especies reactivas de oxígeno, en este sentido la hipoxia, el Interferón gamma, la Interleucina 1 y 6, los lipopolisacáridos, la prolactina y el cortisol, presentes en estados inflamatorios han sido identificados como sus reguladores positivos.

Otro factor asociado al estado inflamatorio en este trabajo fue el fibrinógeno (Fg). Este es un reactante de fase aguda con activa participación en la función endotelial, trombosis e inflamación que ha demostrado ser un factor independiente presente en la inflamación asociada a riesgo cardiovascular con fenómenos de resistencia a diferentes tratamientos antitrombóticos. Se conoce de forma parcial los mecanismos a través de los cuales el fibrinógeno se encuentra elevado en estados inflamatorios asociados a enfermedad cardiovascular y aterosclerosis, sin embargo, parece que las células involucradas en la aterogénesis producen citocinas que inducen una reacción de fase aguda. Los principales mecanismos a través de los cuales el Fg eleva el riesgo cardiovascular son: la formación de trombina, la agregación plaquetaria, la modulación de la función endotelial, el incremento de la proliferación y la migración de las células del músculo liso e interacción con las uniones de plasmina. La evidencia que emerge de estudios previos permite considerar al fibrinógeno como un fuerte, consistente e independiente indicador o factor de riesgo cardiovascular⁵⁷. Evidencias obtenidas de meta-análisis sugieren que la proteína C reactiva, leucocitos (> 10,000) y Fg (> 350 mg/dL) son factores inflamatorios asociados a mayor riesgo cardiovascular establecidos⁵⁸.

Los niveles elevados de PTHi y su asociación con el estado inflamatorio, así como el mayor riesgo de mortalidad por incremento del riesgo cardiovascular fueron reportados en varios

estudios⁵⁹⁻⁶⁰ así como en el nuestro. El hallazgo fue descrito con mayor frecuencia en pacientes en hemodiálisis, donde el riesgo fue más significativo para aquellos con niveles por encima de 495 pg/mL ($p < 0.05$) y este fue independiente de los cambios en las concentraciones séricas del fósforo y el producto calcio fósforo. Sin embargo los pacientes con niveles muy bajos de PTH también presentaron una alta probabilidad de muerte inesperada. Estos estudios plantearon el rol de la hormona paratiroidea como potencialmente cardiopatógena: promotora de la activación fibroblástica cardíaca y la fibrosis intermiocardiocítica. En experimentos animales se pudo evidenciar la regresión de este fenómeno tras la paratiroidectomía. La fibrosis cardíaca intersticial fue demostrada tanto en estudios experimentales de animales, como en la de los obtenidos de especímenes humanos post mortem, su efecto en la función cardíaca se pudo evidenciar en la distensibilidad ventricular izquierda, la tensión sistólica y las propiedades eléctricas del corazón, todas ellas finalmente disminuyeron el llenado diastólico. Sin embargo el rol de la PTH parece ser solo permisivo, Brilla y cols⁶⁷ demostraron que la aldosterona también fue un factor importante relacionado con la fibrosis cardíaca. No se conoce si los fibroblastos intersticiales tienen receptores para PTH, así como sistemas de respuesta tales como el fosfato o Adenilato Ciclasa dependientes de PTH. Por otro lado el fenómeno solo interesa estructuralmente a los fibroblastos y no así a las células endoteliales ni al tejido extracardiaco⁶⁸. La acumulación de colágeno es debida a un incremento en la síntesis más que a una disminución de su catabolismo. La fibrosis es de tipo primario (o reactivo), en contraposición a la de tipo reparativo que es frecuente observarla post infarto de miocardio.

Aunque en el análisis logístico multivariable se descartaron el Kt/V y la comorbilidad según la calificación de Davies, será necesario realizar algunas consideraciones por su importancia. Al hablar del Kt/V no olvidemos que la dosis de diálisis es un buen marcador de tratamiento sustitutivo renal adecuado y no es un factor aislado ya que influye sobre otros factores presentes como el estado inflamatorio crónico, la anemia, el estado nutricional, el control de la HTA y lo que es más importante, con la supervivencia global en diálisis⁶⁹⁻⁷⁰. Por ello es que se le ha atribuido a la dosis de diálisis ser la causa principal de mayor mortalidad de los enfermos en EEUU comparados con Europa o Japón⁷¹. En este sentido se ha definido como diálisis adecuada al tratamiento sustitutivo renal que satisface los requisitos de ser eficaz y suficiente,

y que consigue una buena tolerancia, que mejore la calidad de vida y prolonga la supervivencia de los pacientes⁶⁹. Llama la atención que el promedio de Kt/V encontrado en los pacientes “inflamados” fue de 1.03 ± 0.06 vs 1.32 ± 0.1 en los “no inflamados”.

La comorbilidad fue considerada por Davies el factor mas importante de éxito en pacientes con terapia de reemplazo renal³³. Ella influye significativamente en diferentes resultados de la atención hospitalaria, como la duración de la estancia, complicaciones, resultados quirúrgicos o no quirúrgicos, mortalidad relacionada al tiempo y tipo de pacientes, el estado funcional y la calidad de vida o los reingresos hospitalarios⁷². Diversos autores han desarrollado índices de comorbilidad como la Cumulative Illnes Rating Scale⁷², el índice de Kaplan-Feinstein⁷³, el índice de Charlson (ICh)⁷⁴, el índice de enfermedades coexistentes⁷⁵, la subescala crónica del sistema APACHE II⁷⁶ y el índice Rand de comorbilidad⁷⁷. También se han empleado otros índices con esta finalidad, como la clasificación de riesgo de la American Society of Anaesthesia (ASA)⁷⁸, el Duke Severity of Illnes Checklist utilizado en atención primaria⁷⁹, el Pre-Arrest Morbidity Index⁸⁰ y la de Davies y col³³, que fue la escala utilizada en el presente trabajo. Aunque el grado de comorbilidad fue cuantitativamente más alto en los grupos de pacientes considerados “inflamados” no fue estadísticamente fuerte.

Al finalizar la discusión el autor cree necesario continuar el seguimiento del grupo estudiado para esclarecer la evolución en el tiempo de algunos factores no identificados en el presente trabajo, los cuales podrían ser intervenidos a fin de disminuir la prevalencia del estado inflamatorio y el consiguiente aumento de la mortalidad.

VI. CONCLUSIONES

1. El ácido úrico podría ser considerado un marcador de inflamación crónica por su asociación con los niveles elevados de PCR.
2. La prevalencia del estado inflamatorio de los pacientes en hemodiálisis del Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, DF, México fue de 66.47% (117/176 pacientes) en el periodo comprendido del 1º de Enero al 30 de junio del 2007.

VII. ANEXOS

CARTILLA DE VACIADO DE DATOS

**EL ACIDO URICO Y LA PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADORES
DEL ESTADO DE INFLAMACION DE PACIENTES EN HEMODIALISIS**

Paciente No

Nombre y Apellidos

Filiación Edad Sexo

Masculino
Femenino

Diagnosticos

Indice de comorbilidad

0	
1	
2	

Diabetes	si		No	
Hipertension	si		No	
Enfermedad coronaria isquemica	si		No	
Disfunción ventricular izquierda	si		No	
Obesidad	si		No	
Enfermedad vascular periferica	si		No	
Neoplasias	si		No	
Enfermedad autoinmune sistémica	si		No	
Alteracion funcional y/o mecanica respiratoria	si		No	
Disfuncion hepática	si		No	
IMC Kg/m2				

Laboratorios

PCR (mg/L)	
Acido úrico (mg/dl)	
Leucocitos (No x 1000/uL)	
Hemoglobina (g/dl)	
Plaquetas (No x 1000/uL)	
Albumina (g/dl)	
Colesterol (mg/dl)	
Triglicéridos (mg/dl)	
Bicarbonato (mg/dl)	
Fósforo (mg/dl)	
Calcio (mg/dl)	
Producto CaxP (mg/dl)	

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Angiolillo DJ, Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. La inflamación en los síndromes coronarios agudos: mecanismos e implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:433-46.
2. Xavier García-Moll. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica?. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):615-7
3. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *J Am Med Assoc*. 1998;279:1477-82.
4. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97: 2007-2011, 1998.
5. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100: 96-102, 1999.
6. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
7. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, Norpoth M, Metelli MR, Cristofani R, Bertelli AA, Sbragia G, Tetta C, Palla R, Colombo RI: C-reactive protein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 91: 594-600, 2002.
8. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-93, 2003.
9. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW: Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1408-1413, 2001.

10. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, Evanson JA, Becker B, Hakim RM, Shyr Y, Himmelfarb J: Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 58: 190-197, 2002.
11. Hurtado Bread FJ, Nin Vaezab N, Rubbo Amonini YH. Estrés oxidativo y nitrosativo en la sepsis. *Med Intensiva*. 2005;29(3):159-65
12. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9: 1314-1321, 1998.
13. Salvemini D, Cuzzocrea S. Therapeutic potential of superoxide dismutase mimetics as therapeutic agents in critical care medicine. *Crit Care Med*. 2003;31:S29-38.
14. Wang W, Jittikanont S, Falk SA, Li P, Feng L, Gengaro PE, et al. Interaction among nitric oxide, reactive oxygen species, and antioxidants during endotoxemia-related acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;284:F532-7.
15. Pinsky M. Antioxidant therapy for severe sepsis: Promise and perspective. *Crit Care Med*. 2003;31:2697-8.
16. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, Minutolo R, Cuomo V, Guida B, Andreucci M, Rossi G: Role of different membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 54: 417-424, 2000.
17. Schouten WEM, Grooteman MPC, Van Houte AJ, Schoorl M, Van Limbeek J, Nube MJ: Effects of dialyser and dialysate on the acute phase response in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 379-384, 2000.
18. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL: Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during *in vitro* hemodialysis. *Kidney Int* 49: 236-243, 1996.
19. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 113-119, 2003.

20. Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK: Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 1230-1239, 2002.
21. García-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:990-1003.
22. Park R, Detrano R, Xiang M: Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein in predicting cardiovascular events in non-diabetic individuals. *Circulation* 106: 2073-2077, 2002.
23. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relationship of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 141: 637-644, 1995.
24. Culeton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framminghan Heart Study. *Ann Intern Med* 131: 7-13, 1999.
25. Alderman MH, Cohen M, Madhavan S, Kivlighn S: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34: 144-150, 1999.
26. Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Chiang CK, Ho TI, Hung KY: Serum uric acid levels show a «J-shaped» association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 457-462, 2004.
27. Butler R, Morris AD, Bellch JJ, Hill A, Struthers AD: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 35: 746-751, 2000.
28. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ: Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 18: 858-865, 1997.
29. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 40: 355- 360, 2002.

30. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 33: 225-234, 1999
31. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muche R, Brenner H, Koenig W: Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 23: 1835-1839, 2000.
32. Leyva F, Anker SD, Godsland I, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 19: 1814-1822, 1998
33. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1085-1092, 2002.
34. Ana Liz Rodríguez Porto, Mayra Sánchez León, Leonardo L. Martínez Valdés. Síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2002;13(3):238-52
35. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 1999 Oct 7;341(15):1097-105
36. Jonas Bergstrom. Nutrition and Mortality in Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1995; 6:1329-1341)
37. Young VR: Nutritional requirements of normal adults. In: Mitch WE, Klahr 5, Eds. *Nutrition and the Kidney*. Boston: Little, Brown and Company; 1993:1-34.
38. Chandra RK: Nutrition, Immunity, and infection: present knowledge and future direction. *Lancet* 1983; 1:688-691.
39. Windsor JA, Knight GS, Hill GL: Wound healing response In surgical patients: recent food intake is most important than nutritional status. *Br J Surg* 1988;75: 135-137.
40. Lindholm B, Bergstrom J: Nutritional management of patients undergoing peritoneal dialysis. In: Nolph KD, Ed. *Peritoneal Dialysis*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1989:230-260.

41. Steinman TI, Mitch WE: Nutrition in dialysis patients. In: Maher MF, Ed. Replacement of Renal Function by Dialysis. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1989: 1088-1106.
42. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 2888- 2897, 2002.
43. Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44: 1048-1057, 1993.
44. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412- 19, 1985.
45. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman- Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P: Association between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41: 1212-1218, 2003.
46. Wang AYM, Woo J, Lam CWK, Wang M, Sea MM, Lui SF, Li PK, Sanderson J: Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 14: 1871-1879, 2003.
47. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA: Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 23: 347-351, 1994.
48. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ: Uric acid stimulates chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 41: 1287-1293, 2003.
49. Berry CE, Hare JM: Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 555: 589-606, 2004.
50. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H: Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with

- chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 106: 3073-3078, 2002.
51. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ: Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 107: 1991-1997, 2003.
 52. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111: 1805-1812, 2003.
 53. O'Riordain MG, Ross JA, Fearon KC, Maingay J, Farouk M, Garden OJ, Carter DC: Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab)* 269: E323-E330, 1995.
 54. Vickers s, Schiller HJ, Hildreth JE, Bulkley GB. Immunoaffinity localization of the enzyme xantinoxidase on the outside surface of the endothelial cell plasma membrane. *Surgery*. 1998; 124:
 55. Koenig W: Fibrin (ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89:601-609.
 56. Yarnell JWG, Pattersn CC, Sweetnam PM, Lowe GDO: Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at lest as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 1049-1056.
 57. Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T, Kawasaki K, Emoto M, Shoji T, Tabata T, Inoue T, Morii H: High Resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 48: 820–826, 1995.
 58. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394–401, 1996.
 59. Wade MR, Chen YJ, Soliman M, Kaptein E, Massry SG, Rahimtoola SH, Chandraratna PA: Myocardial texture and cardiac calcification in uremia. *Mineral & Electrolyte Metabolism*. 19: 21–24, 1993.

60. Rostand SG, Sanders C, Kirk KA, Rutsky EA, Fraser RG: Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 85: 651–657, 1988.
61. London GM, Pannier P, Marchais SJ, Guerin A P: Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 11: 778–783, 2000.
62. Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G: A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia. *J Am Soc Nephrol* 4: 1814–1819, 1994.
63. Amann K, Tornig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E: Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2043–2048, 1995.
64. Amann K, Ritz E: Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Adv Renal Replace Ther* 4: 212–224, 1997.
65. Brilla CG, Zhou G, Weber KT: Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts. *J Hipertensión* 1992;10 [suppl 4] S7.
66. Weber KT, Brilla CG: Pathologic hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991;83: 1849-1865.
67. Owen WF II, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM: The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 329: 1001-1006, 1993.
68. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G: Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 23: 661-669, 1994.
69. Held PJ, Brunner F, Okada M, García JR, Port FK, Gaylin DS: Five year survival for end stage renal disease patients in the United States, Europe and Japan, 1982-1987. *Am J Kidney Dis* 15: 451-457, 1990.
70. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16:622-8
71. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chron Dis* 1974;27:387-404.

72. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson Comorbidity Index. *Meth Inform Med* 1993;32:382-7.
73. Greenfield S, Blanco DM, Elashoff RM. Developing and testing of a new index of comorbidity. *Clin Res* 1987;35:346.A.
74. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
75. Keeler E, Kahn KL, Draper D, Sherwood MJ, Rubenstein LV, Reinisch EJ et al. Changes in sickness at admission following the introduction of the Prospective Payment System. *JAMA* 1990;264:1962-8.
76. Shestak KC, Jones NF, Wu W, Johnson JT, Myers EN. Effect of advanced age and medical disease on the outcome of microvascular reconstruction for head and neck defects. *Head Neck* 1992;14:14-8.
77. Parkerson GR, Broadhead WE, Tse CK. The Duke severity of Illness Checklist (DUSOI) for measurement of severity and comorbidity. *J Clin Epidemiol* 1993;46:379-93.
78. American Society of Anaesthesia. The frequency of «do not resuscitate» order in aged-patients: effect of patient- and non- patient-related factors. *Neth J Med* 1994;44:78-83.
79. Ortega O, Rodríguez I, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 1105-1109.
80. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Abdul Rashid Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients *Nephrol Dial Transplant* (2003) 18: 590–597.
81. Moustapha A, Gupta A, Robinson K, Arheart K, Jacobsen DW, Schreiber MJ, Dennis VW. Prevalence and determinants of hyperhomocysteinemia and in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1470-1474.
82. Borazan A, Aydemir S, Sert M, Yilmaz A. The effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on serum homocysteine and C-reactive protein levels. *Mediators of Inflammation*, 13(5/6), 361-364 (October/November 2004).