



UNIVERSIDAD MICHOCANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
"DR IGNACIO CHAVEZ"
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL EN MICHOCAN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 80

TESIS
QUE PRESENTA:

GUILLERMO LEGORRETA ANDRADE
MEDICO CIRUJANO Y PARTERO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

TITULO

RELACION ENTRE HIPERURICEMIA E INFLAMACION CON DAÑO RENAL

ASESOR
CLETO ALVAREZ AGUILAR
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

COASESOR:
JAVIER RUIZ GARCIA
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

MORELIA MICHOCAN, MEXICO. MARZO DEL 2008

COLABORADORES:

COASESOR ESTADISTICO:

MAT. CARLOS GOMEZ ALONSO

ANALISTA CORDINADOR "A"

CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA DE MICHOACAN

DR. EDUARDO C. PASTRANA HUANACO

COORDINADOR DELEGACIONAL DE EDUCACIÓN EN SALUD.

DEDICATORIA

A Dios:

Por permitirme cursar esta gratificante carrera y especialidad, las cuales culminé con grandes satisfacciones.

A mis padres Guillermo Legorreta Avila y Elvira Andrade Medina:

Por que todo se lo debo a ellos, por todo su amor y apoyo incondicional durante toda mi vida y mi carrera.

A mi hermana Dolores Legorreta Andrade:

Porque con su compañía y apoyo pude salir adelante durante mis estudios y mi preparación.

A todos mis amigos durante la residencia ya que gracias a ellos la especialidad siempre estuvo llena de distintos matices muy agradables y placenteros.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría también reconocer la contribución de las numerosas personas que generosamente entregaron su tiempo, su corazón, recursos y enseñanzas para apoyar esta investigación:

DR. CLETO ALVAREZ AGUILAR

Por todo su tiempo, apoyo y gran orientación para la realización de este proyecto y quien esta entregado a su profesión, a la enseñanza y a la investigación.

DR. JAVIER RUIZ GARCIA

Por todas las facilidades brindadas y su apoyo en la presente investigación, además por todo su importante trabajo durante nuestra residencia.

MATEMATICO CARLOS GOMEZ ALONSO.

Por su valiosa aportación para la realización de esta investigación en esa difícil área de las matemáticas.

DR. EDUARDO C. PASTRANA HUANACO

Por su completa orientación para mejora de la presente tesis.

DRA. OLIVA MEJIA RODRIGUEZ

Por su constante preocupación en nuestra enseñanza y superación personal.

INDICE

Contenido	Páginas
I. Resumen	2
II. Abstract	3
III. Abreviaturas y Glosario	4
IV. Relación de tablas y figuras	7
V. Introducción	8
VI. Antecedentes	9
VII. Justificación	27
VIII. Planteamiento del problema	29
IX. Hipótesis y Objetivos	31
X. Material y Métodos	32
XI. Resultados	38
XII. Discusión	48
XIII. Conclusiones	52
XIV. Sugerencias	54
XV. Referencias bibliográficas	56
XVI. Anexos	63

Total de páginas: 64

RESUMEN

RELACION ENTRE HIPERURICEMIA E INFLAMACION CON DAÑO RENAL

INTRODUCCION: La hiperuricemia e hipertensión arterial se han relacionado con daño renal. Experimentalmente, la hiperuricemia causada por ácido oxónico produce hipertensión y lesiones vasculares renales. Esto también se ha asociado con la inflamación medida mediante PCR y citocinas como leptina.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio fue determinar si los niveles de ácido úrico y la inflamación se relacionan con el daño renal.

MATERIAL Y METODOS : Diseño del estudio: observacional, descriptivo, transversal. Se incluyeron 137 pacientes hipertensos mayores de 60 años. Se determinaron niveles séricos de: glucosa, creatinina, colesterol, triglicéridos, c-HDL, c-LDL, ácido úrico, proteína C reactiva y leptina. La depuración de creatinina se calculó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault. Se realizaron mediciones clínicas de peso, talla y presión arterial y se calculó el IMC.

RESULTADOS: Se observó asociación del deterioro de la función renal con hiperuricemia (RR= 2.1, IC 95% 1.5-3.1, $p < 0.01$) e inflamación (RR= 1.94, IC 95% 1.4-2.69, $p < 0.05$).

CONCLUSIONES: Los resultados sugieren que existe una asociación directa entre la hiperuricemia y la inflamación con el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos mayores de 60 años.

PALABRAS CLAVE: Hiperuricemia, inflamación, función renal, leptina, PCR.

ABSTRACT

RELATION BETWEEN HYPERURICEMIA AND INFLAMMATION WITH KIDNEY DAMAGE

INTRODUCTION: The hyperuricemia and hypertension have been associated with kidney damage. Experimentally, hyperuricemia caused by acid oxónico produces hypertension and renal vascular injuries. This also has been associated with inflammation measured by PCR and cytokines such as leptin.

OBJECTIVE: The purpose of this study was to determine if the levels of uric acid and inflammation are associated with kidney damage.

MATERIALS AND METHODS: Study design: Observational, descriptive, cross-sectional study. We included 137 hypertensive patients aged over 60. We determined in blood serum: glucose, creatinine, cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL-c, uric acid, C-reactive protein and leptin. The creatinine clearance was calculated using the Cockcroft-Gault formula. Clinical measurements were made of weight, height, blood pressure and BMI.

RESULTS: It was association of the impaired renal function with hyperuricemia (RH= 2,1, CI 95% 1.5-3.1, $p < 0.01$) and inflammation (RH= 1,94, CI 95% 1.4-2.69, $p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The results suggest that there is a direct association between hyperuricemia and inflammation with impaired renal function in hypertensive patients aged over 60.

KEYWORDS: Hyperuricemia, inflammation, renal function, leptin, CRP.

ABREVIATURAS

- ✓ **ANOVA** : Análisis de varianza.
- ✓ **ARA II**: Antagonistas de los receptores AT₁ de la Angiotensina II.
- ✓ **c-HDL**: Colesterol de Alta Densidad (High Density Lipoprotein).
- ✓ **c-LDL**: Colesterol de Baja Densidad (Low density lipoprotein).
- ✓ **CONAPO**: Consejo Nacional de Población.
- ✓ **DM**: Diabetes mellitus.
- ✓ **ERCT** : Enfermedad renal crónica terminal.
- ✓ **EUA**: Excreción urinaria de albúmina.
- ✓ **EVC**: Evento vascular cerebral.
- ✓ **HTA**: Hipertensión arterial.
- ✓ **IECAs**: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- ✓ **IL-6**: Interleucina 6.
- ✓ **IMC**: Índice de masa corporal.

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

- ✓ **IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.
- ✓ **K/DOQI:** Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.
- ✓ **NHANES I:** First Nacional Health and Nutrition Examination Suvery.
- ✓ **NHANES III:** Third National Health and Nutrition Examination Survey.
- ✓ **NHEFS:** National Health Epidemiologic Followup Study.
- ✓ **PAD:** Presión arterial diastólica.
- ✓ **PAS:** Presión arterial sistólica.
- ✓ **PCR:** Proteína C reactiva.
- ✓ **SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences.
- ✓ **TAM:** Tensión arterial media.
- ✓ **TFG:** Tasa de filtración glomerular.
- ✓ **TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- ✓ **UMF:** Unidad de Medicina Familiar.
- ✓ **VSG:** Velocidad de sedimentación globular.

GLOSARIO

- **Ácido Úrico:** Es el producto terminal del catabolismo de las purinas en el hombre, los primates, las aves y otras especies. Es una trioxipurina en la que solo el hidroxilo ubicado en el carbono 8 se encuentra disociado al pH fisiológico.
- **Hiperuricemia:** Es un trastorno producto de un inadecuado metabolismo de las proteínas especialmente de las purinas. Estos trastornos se traducen a nivel orgánico con un incremento de ácido úrico a nivel sanguíneo lo que a su vez puede llegar incluso a formar depósitos cristalinos a nivel del tejido celular subcutáneo y cápsulas articulares.
- **Enfermedad renal crónica:** Se define como daño renal o con una TFG < 60mL/min/1.73 m² SC durante 3 o más meses.
- **Daño renal:** Se define como anormalidades patológicas o marcadores de daño, incluyendo anormalidades en pruebas de sangre, orina o estudios de imagenología.

RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

	Páginas
Tabla I. Variables demográficas y clínicas de la población estudiada.....	38
Tabla II. Variables bioquímicas de la población estudiada.....	39
Tabla III. Depuración de creatinina en pacientes con y sin hiperuricemia...	40
Tabla IV. Riesgo relativo.....	40
Tabla V. Asociación de los niveles de ácido úrico con la depuración de creatinina en la población estudiada.....	41
Tabla VI. Asociación de inflamación con la depuración de creatinina en la población estudiada.....	42
Tabla VII. Matriz de correlación de Pearson de las variables significativas estudiadas.....	43
Fig. 1. Correlación entre la depuración de creatinina y el ácido úrico en pacientes hipertensos mayores de 60 años.....	44
Fig. 2. Correlación entre la depuración de creatinina y la PCR en pacientes hipertensos mayores de 60 años.....	45
Fig. 3. Correlación entre la depuración de creatinina y la Leptina en pacientes hipertensos mayores de 60 años.....	46

INTRODUCCION

Numerosos estudios epidemiológicos han constatado que la hiperuricemia está asociada con frecuencia a la presencia de daño cardiovascular y renal. Sin embargo, hasta hace poco tiempo se ha podido probar de forma experimental que las concentraciones moderadamente altas de ácido úrico no inducen la formación y la precipitación de cristales de urato. La hiperuricemia leve es capaz de producir arteriopatía de los vasos preglomerulares e hipertensión arterial y glomerular en animales normales, además de que puede acelerar la progresión de la enfermedad renal ya que induce vasoconstricción renal grave durante el daño progresivo del riñón.

Normalmente la hiperuricemia moderada es asintomática y no se considera un factor de riesgo por sí misma. Por ello, el descubrimiento de los efectos deletéreos del ácido úrico sobre las células del músculo liso vascular y su consecuente afectación en las funciones vascular y renal contribuirá a que en el futuro se considere la presencia de esta alteración metabólica en los pacientes. Así mediante el tratamiento oportuno se podrá evitar el deterioro acelerado de la función vascular y renal.

ANTECEDENTES

RELACION ENTRE HIPERURICEMIA E INFLAMACION CON DAÑO RENAL

Daño renal.

La enfermedad renal crónica constituye un importante problema de salud pública. La manifestación más avanzada de la enfermedad renal crónica, la insuficiencia renal crónica terminal y la consiguiente necesidad de tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes en las últimas décadas. La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica ha cambiado notablemente. Restringida inicialmente a patología de incidencia baja como las enfermedades renales clásicas, en la actualidad la enfermedad renal crónica afecta a un porcentaje significativo de la población debido fundamentalmente a que sus causas principales residen en trastornos de alta prevalencia como el envejecimiento, la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad vascular.¹

Estadios precoces de la enfermedad renal crónica se pueden detectar con medidas rutinarias de laboratorio. La enfermedad crónica del riñón se define como cualquier daño o función disminuida del riñón (tasa de filtración glomerular disminuida) durante 3 o más meses. La enfermedad renal se puede diagnosticar sin conocimiento de su causa. El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal.²

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

La proteinuria persistente es el marcador principal del daño renal. Otros marcadores del daño incluyen anomalías en el sedimento urinario, anomalías en las mediciones químicas de la sangre y orina y hallazgos anormales en estudios de imagen. Las personas con tasa de filtración glomerular (TFG) normal pero con marcadores de daño renal tienen un riesgo aumentado para presentar daño renal crónico. La tasa de filtración glomerular es la mejor medida del funcionamiento renal global tanto en la salud como en la enfermedad. El nivel normal de la TFG varía de acuerdo a la edad, sexo y medidas corporales. Una TFG menor de 60 mL/min/1.73 m² SC representa pérdida de la mitad o más del nivel del funcionamiento renal normal del adulto. Por debajo de este nivel, la prevalencia de complicaciones de enfermedad renal crónica aumenta. A pesar de que la disminución de la TFG relacionada con la edad ha sido considerada parte normal del envejecimiento, la TFG disminuida es un predictor independiente de resultados adversos, tales como muerte y enfermedad cardiovascular. Debido a que la TFG disminuye con la edad, la prevalencia de enfermedad renal crónica aumenta con la edad; aproximadamente el 17% de las personas tiene un índice de filtración glomerular estimado menor a 60 mL/min/1.73 m² SC a la edad de 60 años.²

Las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) definen insuficiencia renal como una TFG menor de 15 mL/min. por 1.73 m² SC, lo cual es acompañado en la mayoría de los casos por signos y síntomas de uremia, o como la necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante). Aproximadamente el 98% de los pacientes con insuficiencia renal en los Estados

Unidos inician diálisis cuando su tasa de filtración glomerular es menor de 15 mL/min por 1.73 m² SC. La insuficiencia renal no es sinónimo de enfermedad en etapa terminal.²

El nivel de la función renal, a pesar del diagnóstico, determina el estadio de la enfermedad renal crónica de acuerdo a la clasificación de la enfermedad renal crónica (K/DOQI). Datos de la tercera encuesta de examinación nacional en salud y nutrición (NHANES III, Third National Health and Nutrition Examination Survey) muestran la elevada prevalencia de complicaciones de enfermedad renal crónica en niveles inferiores de tasa de filtración glomerular. Aproximadamente 11% de la población adulta en Estados Unidos (20 millones de personas de 1988 a 1994) tienen enfermedad renal crónica. La prevalencia de estadios tempranos de la enfermedad (estadios 1 a 4; 10.8%) es más de 100 veces mayor a la prevalencia de insuficiencia renal (estadio 5; 0.1%).²

Hiperuricemia.

El ácido úrico es un metabolito de la purina que en la mayoría de los mamíferos es degradado por la enzima hepática uricasa a alantoína. Sin embargo, mutaciones en el gen de la uricasa ocurrieron durante el desarrollo de los primates, con la consecuencia de que los humanos tengan relativamente mayores niveles de ácido úrico sérico.³

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

Los niveles elevados de ácido úrico están asociados con varias alteraciones metabólicas tales como artritis gotosa y cálculos renales en los humanos. A diferencia de la mayoría de los otros mamíferos, los humanos están predispuestos al desarrollo de estas enfermedades por la carencia de urato-oxidasa. La carencia de urato-oxidasa en humanos resulta en niveles aumentados de ácido úrico.⁴

Debido a que la hiperuricemia frecuentemente es leve, la gota es rara en pacientes con enfermedad renal en estadio final y el incremento en el ácido úrico es frecuentemente considerado inocuo.⁵

La asociación de ácido úrico sérico elevado con enfermedad cardiovascular ha sido reconocida durante más de un siglo. Durante al menos los últimos 50 años, un cuerpo sustancial de investigación clínica y epidemiológica ha definido convincentemente una asociación positiva de ácido úrico sérico con presencia de infartos, EVC y todos los eventos cardiovasculares en la población general y, más particularmente, entre los pacientes hipertensos.⁶

La elevación en el ácido úrico sérico ha sido asociada con un riesgo aumentado para el desarrollo de hipertensión, y 25 a 50% de los individuos hipertensos son hiperuricémicos. La hiperuricemia también confiere riesgo elevado para mortalidad cardiovascular, especialmente en mujeres. A pesar de la evidencia clínica y epidemiológica, muchas autoridades no consideran un ácido úrico elevado como un verdadero factor de riesgo cardiovascular, porque los pacientes con hiperuricemia frecuentemente tienen otros factores de riesgo bien establecidos

para enfermedad cardiovascular, tales como hipertensión, enfermedad renal, obesidad, dislipidemia, y resistencia a la insulina.⁷

En el mismo periodo durante el cual han sido publicados reportes de modelos animales con hiperuricemia leve, 5 nuevos estudios que reportaron que el ácido úrico sérico predice el desarrollo de hipertensión aparecieron en la literatura. Esto es un avance significativo de las décadas previas, en las cuales había considerable escepticismo sobre la potencial asociación entre ácido úrico en presión sanguínea elevada. Antes de 1990, solo Khan y cols. habían informado de que un aumento del ácido úrico sérico es un factor de riesgo independiente para hipertensión; sin embargo, se había observado que un 25 a 40% de los adultos con hipertensión tienen ácido úrico sérico >6.5 mg/dL y había una relación lineal entre ácido úrico sérico y presión sanguínea sistólica tanto en pacientes de raza blanca como en los de raza negra. Tres reportes que indican que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente para hipertensión fueron publicados en los noventas y 5 más fueron publicados en los pasados 4 años, incluyendo 2 en el primer mes del 2005. La reciente evaluación de un subconjunto del Framingham Heart Study encontró que el nivel de ácido úrico sérico era un predictor independiente de hipertensión y progresión de la presión sanguínea sobre un poco más de 4 años.⁸

A pesar de que es necesario algo de precaución en la interpretación de la relevancia de estos estudios animales en la enfermedad humana, estas observaciones pueden proveer un mecanismo para cuantificar la asociación de

ácido úrico con el desarrollo de hipertensión y con la enfermedad renal crónica intersticial observada en pacientes hiperuricémicos.⁷

Muchos, pero no todos los estudios epidemiológicos, han sugerido que el ácido úrico sérico es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Niveles aumentados de ácido úrico sérico están ligados a obesidad, dislipidemia, e hipertensión (resistencia a la insulina o síndrome X), todos de los cuales están también asociados con incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁹

En adolescentes, la asociación entre ácido úrico sérico elevado y el inicio de hipertensión esencial es incluso más notable.⁸

Pacientes quienes fueron referidos para evaluación de hipertensión, con ácido úrico sérico >5.5 mg/dl tenían un 89% de valor predictivo positivo para hipertensión esencial, mientras que con un nivel de ácido úrico sérico <5.0 tenían un valor predictivo negativo para hipertensión esencial del 96%.⁸

De 25 a 40% de los pacientes adultos con hipertensión sin tratamiento tienen hiperuricemia (>6.5 mg/dl), y este número aumenta dramáticamente cuando el ácido úrico sérico en el rango normal-alto esta incluido. En ciertos casos especiales de hipertensión, tales como hipertensión asociada a ciclosporina y en preeclampsia, la correlación entre ácido úrico sérico e hipertensión es >70%.⁸

Otros estudios han aclarado el mecanismo mediante el cual el ácido úrico induce la elevación de la presión sanguínea.¹⁰

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

La evaluación histológica del tejido renal de ratas hipertensas e hiperuricémicas revela una expansión del músculo liso vascular y estrechamiento de la luz de las arteriolas eferentes. Esta lesión, arterioloesclerosa, es la lesión patognomónica asociada con hipertensión esencial en humanos. Es interesante que el desarrollo de arterioloesclerosis puede ser prevenido usando alopurinol para controlar los niveles de ácido úrico; sin embargo, hidroclorotiazida, la cual normaliza la presión sanguínea sin disminuir el ácido úrico sérico, no previene el desarrollo de arterioloesclerosis, indicando que el ácido úrico, y no la hipertensión, es el estímulo causal.⁸

La evidencia de que el incremento de la presión sanguínea se debió al ácido úrico fue demostrada evitando el incremento en el ácido úrico en ratas tratadas con ácido oxónico mediante la administración de alopurinol (un inhibidor de la xantina oxidasa) o benziodarona (agente uricosúrico). Ambas drogas previnieron el desarrollo de hiperuricemia y el incremento de la presión sanguínea.¹⁰

Un hallazgo inesperado en este modelo fue la observación de que la hiperuricemia leve induce elevación de la presión sanguínea después de varias semanas. La presión sanguínea sistólica directamente correlacionada con niveles de ácido úrico sérico, y un cambio de 1 mg/dl en el ácido úrico estuvieron relacionados con un incremento de 30 a 40 mmHg en la presión sanguínea.¹⁰

Estudios han proporcionado evidencia de que la actividad aumentada de la xantino-oxidasa, una enzima óxido-productora, juega un rol importante en el tono arteriolar aumentado en las ratas espontáneamente hipertensas. La observación

de que la dieta crónica con turgsteno tanto como la administración de un inhibidor de la xantino-oxidasa disminuye el tono microvascular y la presión sanguínea sistémica nos guía a la hipótesis de que la generación de superóxido mediada por xantino-oxidasa contribuye a los mecanismos para el tono arteriolar aumentado en ratas espontáneamente hipertensas.¹¹

El ácido úrico sérico ha sido pensado como producto final metabólicamente inerte en los humanos del metabolismo de las purinas sin significancia fisiológica (excepto en la diátesis gotosa). Sin embargo, el ácido úrico sérico ha sido recientemente asociado con resistencia a la insulina. Además, en sujetos no diabéticos un elevado nivel de ácido úrico ha mostrado que es un predictor independiente de enfermedad cardíaca coronaria y mortalidad total. En el estudio de Bansal y cols. los niveles de ácido úrico sérico fueron medidos en 50 pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica trombótica. La hiperuricemia fue más frecuente en aquellos con angiogramas anormales, y los niveles de ácido úrico estuvieron relacionados con anomalías en las lipoproteínas. Además, estudios desarrollados con ultrasonido o angiografía carotídea han sugerido que existe una relación lineal entre aterosclerosis carotídea e hiperuricemia.¹²

Un reporte previo, basado en el First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) Epidemiologic Follow-up Study (NHEFS), 1971-1987, indicó que el nivel basal de ácido úrico fue un predictor de mortalidad y, particularmente, de muerte por enfermedad cardíaca isquémica pero solo para las mujeres. Recientemente, un estudio generado de los datos del Framingham Heart Study

reportó que controlando otros factores de riesgo, la aparente relación de ácido úrico con mortalidad cardiovascular o de cualquier otra causa no fue sostenida.⁹

Ha habido controversia sobre el papel del ácido úrico en la enfermedad renal.¹³

Debido a que la hiperuricemia es una condición común y fácilmente detectable, es importante clarificar si hay un rol patogénico del ácido úrico en la enfermedad renal.¹⁴

Por ejemplo, en un estudio reciente¹⁵ de 6,403 sujetos, el ácido úrico se encontró como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de insuficiencia renal y conlleva un mayor riesgo que la proteinuria.

La observación de que la hiperuricemia leve activa el sistema renina angiotensina y causa enfermedad renal mediante una vía independiente de cristales plantea la hipótesis de que la hiperuricemia puede ser un factor de riesgo general para la progresión renal.¹⁶

Este riesgo relativo aumentado fue independiente de la edad, índice de masa corporal, presión sanguínea sistólica, colesterol total, albúmina sérica, glucosa, tabaquismo, consumo de alcohol, hábitos de ejercicio, proteinuria y hematuria. De hecho, ácido úrico elevado fue más predictivo para el desarrollo de insuficiencia renal que la proteinuria.¹⁶

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

Un estudio realizado por Mazzali y cols. en el 2001 reportó los siguientes resultados: La hiperuricemia leve causa fibrosis renal. La hiperuricemia induce elevación de la presión sanguínea, activa el sistema renina-angiotensina e inhibe la expresión intrarrenal de la óxido nitroso sintetasa.⁷

El incremento del ácido úrico y los niveles de presión sanguínea están asociados con el desarrollo de daño tubulointersticial leve (en ausencia de cristales), con fibrosis intersticial de bajo grado en un patrón estriado.⁷

Además, el bloqueo de la formación de angiotensina con enalapril y estimulando la síntesis de óxido nitroso con L-arginina son capaces de prevenir durante más tiempo los cambios renales e hipertensivos. Esto sugiere fuertemente que tanto la angiotensina II y el óxido nitroso están involucrados en la patogénesis de la hipertensión y el daño renal inducidos por ácido úrico.⁷

También Mazzali y cols. analizaron en el 2002 el efecto de la hiperuricemia en la presión sanguínea y en la vasculatura renal. Los resultados fueron: Las ratas hiperuricémicas desarrollan hipertensión y arteriopatía aferente. La arteriopatía inducida por la hiperuricemia es un evento primario y no es secundario a la hipertensión. El ácido úrico estimula la proliferación de células de músculo liso.¹⁰

Dado que la hiperuricemia induce tanto daño renal como enfermedad vascular en ratas normales, la hiperuricemia también mostró que acelera el daño vascular inducido por ciclosporina y enfermedad renal intersticial.¹⁶

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

Se encontró que ratas convertidas en hiperuricémicas durante 6 meses mostraron aumento en la albuminuria y más glomeruloesclerosis, esto sugiere que la hipertrofia glomerular en la hiperuricemia puede tener consecuencias importantes a largo plazo.¹³

La hipertrofia glomerular puede resultar de la estimulación del sistema renina angiotensina y esta asociada con el desarrollo de glomeruloesclerosis.¹³

Las ratas con hiperuricemia leve desarrollaron hipertensión, arteriopatía y enfermedad renal intersticial en ausencia de depósitos de cristales intrarenales. Un estudio realizado en el 2003¹³ examinó el efecto de la hiperuricemia en la estructura glomerular. El principal hallazgo es que la hiperuricemia induce hipertrofia glomerular que involucra a los glomérulos corticales. La hipertrofia glomerular no se debió a la hipertensión sistémica, ya que la hidroclorotiazida evitó la hipertensión inducida por hiperuricemia pero no pudo evitar la hipertrofia glomerular. En contraste, la inhibición del sistema renina angiotensina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina parcialmente previno la hipertrofia glomerular.¹³

La incidencia de enfermedad renal en estadio final esta incrementándose a nivel mundial. Se estima que la detección e intervención tempranas pueden reducir o retrasar la progresión de enfermedad renal crónica. Pocos estudios epidemiológicos han investigado la prevalencia de enfermedad renal y los factores de riesgo de la enfermedad renal en estadio final tales como anormalidades

urinarias y presión sanguínea. Una gran proporción de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal son identificados tardíamente en el curso de la enfermedad renal y por lo tanto inician terapia de diálisis rápidamente después del diagnóstico. La creatinina sérica es un parámetro clínicamente conveniente para estimar la función renal. En un estudio previo de una gran cohorte japonesa, se determinó que los valores de punto de corte para creatinina sérica predictiva de futura enfermedad renal en fase terminal fueron de 1.4 mg/dl en hombres y 1.2 mg/dl en mujeres. Recientemente, la creatinina sérica elevada se reportó que era relativamente común en una población comunitaria en los Estados Unidos. Además del sexo, el ácido úrico sérico fue una fuerte correlación para desarrollar creatinina sérica elevada. Recientemente, Shigematsu y cols. han mostrado que el nivel de ácido úrico sérico es un indicador más sensible de hipertensión con daño a órgano blanco que la creatinina sérica. El nivel de ácido úrico puede reflejar un flujo sanguíneo renal disminuido y nefrosclerosis hipertensiva temprana. El ácido úrico puede ser un factor de riesgo independiente en el tratamiento de la hipertensión y puede estar asociado con eventos cardiovasculares.¹⁵

En el estudio de Iseki y cols. el ácido úrico sérico fue significativamente mayor, con cifras de 5.8 mg/dL ($p < 0.0001$) en aquellos quienes desarrollaron creatinina sérica elevada, a diferencia de aquellos quienes no la presentaron y que tenían un nivel de ácido úrico de 5.8 mg/dL. Los resultados de la prueba de riesgo proporcional Cox para el desarrollo de creatinina sérica elevada indican que el ácido úrico sérico fue una correlación significativa para el desarrollo de creatinina sérica elevada. La prevalencia de creatinina sérica elevada se incrementa con el

ácido úrico en ambos sexos, mientras que la depuración de creatinina permaneció estable independientemente del nivel del ácido úrico sérico.¹⁵

Varias líneas de evidencia sugieren que el ácido úrico es responsable de la elevación de la presión arterial y para el daño tubulointersticial.⁷

Los resultados de estudios tanto de animales como de humanos fuertemente implican que el ácido úrico es un factor de inicio de hipertensión esencial en algunos individuos y como un potencial contribuyente a la progresión del daño renal.⁸

Inflamación

El ácido úrico es uno de los mayores antioxidantes hidrosolubles endógenos del cuerpo. Hay evidencia acumulativa que de que el estrés oxidativo está cercanamente relacionado a diabetes y sus complicaciones vasculares. Por lo tanto, altos niveles circulantes de ácido úrico pueden ser un indicador de que el organismo esta tratando de protegerse por sí mismo de los efectos deletéreos de los radicales libres mediante el incremento de productos de antioxidantes endógenos, por ejemplo, el ácido úrico. Interesantemente, el ácido úrico previene la modificación oxidativa de enzimas endoteliales y preserva la habilidad del endotelio para mediar la dilatación vascular en la fachada del estrés oxidativo. Hay también algunas evidencias de que el ácido úrico puede tener un papel directo en el proceso aterosclerótico, porque la placa aterosclerótica humana contiene más

ácido úrico que aquellas arterias control. La inflamación es una de las características de la aterosclerosis, y los cristales de ácido úrico pueden inducir respuestas inflamatorias que son reducidas por las lipoproteínas las cuales tienen la habilidad de aglutinar los cristales de ácido úrico. La hiperuricemia, vía metabolismo de las purinas, puede también promover la formación de trombos.¹⁷

Hablando de inflamación, dentro del espectro de las enfermedades con participación del sistema inmune, la cuantificación de la respuesta inflamatoria permite estratificar el estado basal de la enfermedad y evaluar su respuesta al tratamiento a través del tiempo. Independientemente del tipo de estímulo, la respuesta inflamatoria utiliza de manera consistente mecanismos similares de acción, por lo que las pruebas de laboratorio que la cuantifican carecen de especificidad etiológica.¹⁸

Los fenómenos de fase aguda comprenden cambios bioquímicos inespecíficos en respuesta a diversas formas de daño tisular por infección, inflamación o neoplasia. Tradicionalmente se ha empleado la VSG (velocidad de sedimentación globular) como la referencia para determinar inflamación; ésta es una medida indirecta de la concentración de diferentes proteínas plasmáticas (especialmente fibrinógeno) sintetizadas en abundancia durante una respuesta inflamatoria. La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más fidedigno y confiable. De éstas, la PCR (proteína C reactiva) es la más difundida y la más accesible para el clínico.¹⁸

Hay estudios recientes que sugieren que la PCR, además de reflejar la extensión del daño tisular post-infarto y de servir como un marcador serológico para la predicción de eventos coronarios agudos, contribuye directamente en la patogénesis, progresión y complicación de la enfermedad aterosclerótica de manera directa. Por su capacidad de depositarse en la íntima de las arterias, la PCR provoca disfunción del endotelio, lo que facilita la activación, migración y alojamiento de los leucocitos en el interior de la íntima arterial. Esto contribuye a la formación de las lesiones vasculares que son la base del desarrollo de la aterosclerosis. Los efectos pro-inflamatorios y pro-aterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I₂, incrementan la secreción de IL-6, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial (proteínas clave en el reclutamiento de monocitos y linfocitos T hacia los tejidos) y aumentan la secreción de quimiocinas (citocinas de bajo peso molecular con capacidad quimiotáctica). Todos estos son factores fundamentales en la migración de los leucocitos hacia la íntima de las arterias.¹⁸

Existen alteraciones metabólicas y hemodinámicas clásicamente involucradas en el daño renal en el paciente diabético. Sin embargo, hay datos convincentes de que la diabetes incluye componentes inflamatorios, y que éstos participan en el desarrollo de sus complicaciones. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 existen niveles séricos elevados de la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y la interleucina (IL)-6 que se relacionan con el daño renal independientemente de la excreción urinaria de albúmina (EUA).^{19,20}

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

La inflamación existente incrementa la expresión y secreción de quimiocinas como la proteína-1 quimioatrayente de monocitos y regulación en la activación normal de la secreción de células T. El incremento en la proliferación celular y en la inflamación resulta en una mayor expresión de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas, que llevan a más inflamación, mayor acumulo de matriz extracelular y finalmente fibrosis renal.²¹

Diversos estudios relacionan a la inflamación con el desarrollo y progresión del daño renal, ya que recientes estudios han demostrado en individuos no diabéticos la existencia de una asociación inversa e independiente entre los niveles de proteína C reactiva, un exquisito marcador de inflamación, y la sensibilidad a la insulina.²²

La relación entre inflamación y las complicaciones de la DM, y específicamente el desarrollo de nefropatía, es un tema de gran interés. Diversos estudios han mostrado que los pacientes diabéticos con un incremento de la EUA presentan niveles elevados de parámetros inflamatorios, tales como ácido siálico, fibronectina y fibrinógeno.^{23,24}

En un reciente trabajo, se ha podido analizar la relación entre la excreción urinaria de albúmina y los niveles de PCR en pacientes diabéticos tipo 2 con estadios iniciales de neuropatía. Los resultados mostraron que los niveles de PCR eran significativamente mayores en los pacientes diabéticos que en los individuos sanos. Además, las concentraciones de PCR eran también superiores en los

sujetos diabéticos con una elevada excreción urinaria de albúmina respecto a los individuos diabéticos normoalbuminúricos. Más interesante aún resulta la relación observada entre los niveles de PCR y la excreción urinaria de albúmina.²³

Stehouwer y cols.²⁵ en un estudio prospectivo que incluyó 328 pacientes con DM tipo 2 seguidos durante un tiempo máximo de 9 años, encontró que el incremento de la excreción urinaria de albúmina, la disfunción endotelial y la inflamación eran procesos interrelacionados, y que el aumento en la excreción urinaria de albúmina era significativa e independientemente determinado por los niveles de parámetros inflamatorios. Finalmente, Jager y cols.²⁶ observaron en 316 pacientes que el incremento en la excreción urinaria de albúmina se asociaba a los niveles de PCR, sin existir diferencias en dicha asociación tras ajustar en función del índice de masa corporal, del aclaramiento de creatinina o de la presencia de HTA.

La leptina es una hormona de 146 aminoácidos que se produce a partir de un precursor de 167 aminoácidos con una secuencia señal de 21 aminoácidos que se separan antes de que la leptina pase a sangre. En un principio, en los años siguientes a su descubrimiento, se pensó que el único tejido productor era el tejido adiposo. En la actualidad, se sabe que esta hormona es secretada a la sangre desde diversos orígenes, si bien el origen principal es el tejido adiposo. Los niveles séricos de leptina en personas con normopeso oscilan en el rango de 1-15 ng/ml, aunque en individuos con un IMC (índice de masa corporal) superior a 30 se pueden encontrar valores de 30 ng/mL o incluso superiores.²⁷

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

Desde el descubrimiento de la leptina hasta nuestros días, se ha confirmado que está implicada en importantes funciones fisiológicas, tanto del sistema nervioso central como de órganos periféricos. Aunque los procesos referidos anteriormente y relacionados con la obesidad y la reproducción son con los que más se ha relacionado la leptina, existen otras acciones en las que también está implicada, como: Participación en la respuesta inmune e inflamatoria, estimulando la producción de citoquinas y linfocitos T CD4+. Posteriores investigaciones han demostrado que la leptina también está involucrada en otros procesos tales como la inflamación, la angiogénesis, la hematopoyesis, la disfunción inmune y la reproducción.²⁸

Como se menciona previamente, la leptina se ha relacionado con la actividad del sistema nervioso simpático. La administración central o periférica de esta citocina produce estimulación simpática²⁹ y niveles elevados de leptina se han reportado en pacientes con estadios avanzados de daño renal.³⁰

JUSTIFICACION

La incidencia de enfermedad renal en estadio final esta incrementándose a nivel mundial. Se estima que la detección e intervención tempranas pueden reducir o retrasar la progresión de enfermedad renal crónica. Pocos estudios epidemiológicos han investigado la prevalencia de enfermedad renal y los factores de riesgo de la enfermedad renal en estadio final tales como anormalidades urinarias y presión sanguínea. Una gran proporción de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal son identificados tardíamente en el curso de la enfermedad renal y por lo tanto inician terapia de diálisis rápidamente después del diagnóstico.¹⁵ Varios son los factores de riesgo identificados para el desarrollo y progresión del daño renal entre los que sobresalen las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, además de glomerulonefritis y las glomerulopatias obstructivas. No hay duda que la muerte por causa cardiaca es más frecuente en los pacientes dializados y suele estar presente mucho antes de iniciar el tratamiento dialítico. Según reportes, en el año 2003 la mortalidad de origen cardíaco es la responsable de aproximadamente la mitad de las muertes en diálisis.³¹

Las enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad cerebrovascular, son las causas principales de muerte en poblaciones con enfermedad renal en etapa terminal y son responsables del 30 al 50% de todas las muertes. Además, esta frecuencia no ha cambiado apreciablemente durante los pasados 15 años. Sostenidamente la morbilidad y mortalidad en la población con enfermedad renal

en etapa terminal también refleja la edad de este grupo, la cual se ha inclinado cada vez más hacia los ancianos. Los pacientes con edad mayor a 65, quienes comprenden el 12% de la población de Estados Unidos, representan cerca del 40% de la población con enfermedad renal en etapa terminal. Estos pacientes se encuentran con un riesgo elevado para mortalidad especialmente por enfermedades cardio y cerebrovasculares. Información del sistema de reporte de datos de 1989 de los Estados Unidos muestran que en las poblaciones con enfermedad renal en estadio terminal, como en la población general con edad avanzada, hay una mortalidad incrementada por enfermedad cardíaca, mayormente insuficiencia cardíaca y arritmias, y por infarto al miocardio, con un pico de mortalidad sobre los 60 años.³²

Hoy en día está bien establecido que la insuficiencia renal por sí misma condiciona un riesgo cardiovascular muy elevado que hay que conocer y tratar adecuadamente. Por otro lado, el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica en la población de riesgo permite prevenir y tratar sus complicaciones de forma temprana y disminuir la progresión de la enfermedad renal. Es en el nivel de asistencia primaria dónde se diagnostica y trata la diabetes y la hipertensión y dónde se puede, por tanto, identificar a la población de riesgo de padecer enfermedad renal.

La hiperuricemia es una alteración que la asocian con la enfermedad cardiovascular y con el daño renal, sin embargo, en esta última sus resultados son contradictorios^{5,13,14,33,34} por lo que se justifica la realización de este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, la insuficiencia renal crónica constituye un problema de salud frecuente en la población, que genera un alto costo social y económico. Actualmente existe un incremento de pacientes, se estima que cada año son alrededor de 35 mil en todo el sistema de salud.³⁵

A diferencia de los problemas que por su magnitud son considerados problemas de salud pública a la insuficiencia renal crónica se le considera un problema de salud ya que recientemente fue considerada como una epidemia por la Organización Mundial de la Salud y su impacto sanitario, social y económico está siendo analizado internacionalmente en múltiples foros. Lo preocupante es que esta cifra se duplicará en los próximos 10 años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento de la prevalencia de los factores que predisponen al desarrollo de la insuficiencia renal crónica terminal. Por ejemplo en México, de acuerdo con un estudio del Consejo Nacional de Población (CONAPO), en el año 2005, la esperanza de vida al nacer en el país era de 75.4 años; las mujeres viven 77.9 años en promedio por 73 años de los varones, y entre 1970 y 2005 el indicador se incrementó en 14.5 años.³⁶

El aumento de la incidencia de la enfermedad renal crónica debido al envejecimiento de la población y a la alta prevalencia de enfermedades como la diabetes y la hipertensión, que son actualmente las principales causas de

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

insuficiencia renal crónica, está provocando una verdadera epidemia de insuficiencia renal que los nefrólogos solos no pueden controlar.

Anteriormente se consideraba que la hiperuricemia era sólo un marcador de disfunción renal, pero recientemente se vienen realizando estudios que parecen demostrar que la hiperuricemia juega un rol en la progresión de la enfermedad renal, agravando la hipertensión arterial, la proteinuria y la insuficiencia renal. Estos estudios sugieren un mecanismo de daño potencial por el que la hiperuricemia puede producir hipertensión y daño renal. Además el desarrollo y la progresión del daño renal y cardiovascular se han relacionado con la inflamación, la cual podemos medir mediante los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y citocinas como la leptina, por todo lo anterior podemos establecer el siguiente cuestionamiento:

¿La hiperuricemia y la inflamación se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos mayores de 60 años?

HIPOTESIS

La hiperuricemia y la inflamación se relacionan con el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos mayores de 60 años.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar si los niveles de ácido úrico y la inflamación se relacionan con el deterioro de la función renal.

Objetivos específicos

- Definir la función renal mediante la depuración de creatinina.
- Determinar niveles de ácido úrico y su relación con la función renal.
- Relacionar la función renal con reactantes de fase aguda como la PCR.
- Comparar la función renal con niveles séricos de Leptina.
- Examinar los niveles de ácido úrico y su relación con cifras de presión arterial.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

Población de Estudio

Se estudiaron 137 pacientes conocidos hipertensos, mayores de 60 años, tanto hombres como mujeres, adscritos a la UMF 80 del IMSS de Morelia Mich. pertenecientes a los consultorios 12 y 18 del turno matutino, quienes contaban con estudios de laboratorio completos y que acudían a la consulta externa para el control de hipertensión arterial. Todos los pacientes dieron su autorización verbal y por escrito para participar en el estudio.

Criterios de inclusión

- ✓ Hombres y mujeres mayores de 60 años de edad, hipertensos, adscritos a la UMF No. 80 del IMSS.
- ✓ Que aceptaran participar en el estudio.
- ✓ No conocidos portadores de diabetes mellitus.
- ✓ Con estudios de laboratorio completos.

Criterios de no inclusión

- Pacientes de 60 años y menores.
- Pacientes no hipertensos.
- Que no aceptaran participar en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus.
- Con estudios de laboratorio incompletos.

El grado de control de la hipertensión arterial se estableció acorde a los criterios del JNC-7 en base a las cifras de presión arterial al momento del estudio.³⁷ A todos los pacientes se les investigó el tipo de tratamiento antihipertensivo que estaban recibiendo. El IMC se determinó por la fórmula de Quetelet [peso (kg)/talla (m)²]. A todos los pacientes se les tomó una muestra de sangre total de la vena cubital sin anticoagulante en dos tubos secos y centrifugados a 4,000 revoluciones por minuto durante 6 minutos. El suero obtenido de un tubo se utilizó para la determinación de glucosa, lípidos, creatinina, ácido úrico y PCR en el laboratorio clínico de la UMF No. 80 mientras que el suero del segundo tubo fue almacenado a menos 20°C y posteriormente se utilizó para la determinación de Leptina en el laboratorio de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del H.G.R. No. 1 del IMSS.

Mediciones Bioquímicas

La glucosa, el colesterol total, los triglicéridos y la creatinina fueron determinados en suero por el método enzimático colorimétrico en un Equipo para Química Clínica marca Dimensión (Dimensión AR/AVL Clinical Chemistry System, USA). Los resultados se reportan en mg/dl. La depuración de creatinina se calculó mediante la fórmula de Cockcroft-Gault^{38,39} y los resultados se expresan en mL/min/1.73 m² SC; los resultados obtenidos en las mujeres se ajustaron con un coeficiente fijo de 0.85. La PCR fue medida por método semicuantitativo por aglutinación de látex (Rapi-PCR látex, México, México), los resultados se expresan en mg/L. La Leptina se determinó por IRMA (Human Leptin IRMA, Diagnostic Systems Laboratorios, Texas, EU) en un contador gamma para RIA (Génesis, USA), los resultados se expresan en ng/ml.

Grupos de Estudio

Para su análisis los pacientes fueron divididos siguiendo los criterios de las guías K/DOQI² que los agrupa en base a la tasa de filtración glomerular.

Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	TFG (ml/min/1.73 m ²)	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con TFG normal o ↑
2	60 – 89	Lesión renal con ↓ TFG
3	30 – 59	↓ TFG Moderado
4	15 – 29	↓ TFG severo-grave
5	< 15 (diálisis)	Fallo renal

TFG = Tasa de filtración glomerular.

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

En este estudio únicamente se encontraron pacientes con estadios 1, 2 y 3 acorde a la tasa de filtración glomerular y fueron los que se tomaron en consideración para su análisis quedando de la siguiente manera:

Grupo 1: Depuración de creatinina ≥ 90 mL/min/1.73 m² SC.

Grupo 2: Depuración de creatinina entre 60 y 89 mL/min/1.73 m² SC.

Grupo 3: Depuración de creatinina 30-59 mL/min/1.73 m² SC.

Metodología

Tamaño de la muestra

Se seleccionaron 137 pacientes mediante muestreo no probabilístico, por muestreo por conveniencia en base a los criterios de inclusión y de no inclusión ya mencionados previamente.

Categorización de las variables estudiadas

Variables demográficas:

- Edad. Variable continua expresada en años.
- Género. Variable categórica (1= masculino, 2= femenino)

Variables clínicas:

- Peso. Variable continua expresada en kg.
- Talla. Variable continua expresada en m.
- IMC. Calculado mediante el índice de Quetelet [peso (kg) / talla² (m)]
- Presión arterial sistólica. Variable continua expresada en mmHg.
- Presión arterial diastólica. Variable continua expresada en mmHg.
- Tensión arterial media. Variable continua expresada en mmHg.

Variables bioquímicas:

- Ácido úrico sérico (Rango normal: 2.4-7.0 mg/dL). Variable continua.
- Depuración de creatinina (71-151 mL/min/1.73 m² SC). Variable continua.
- PCR (0-5 mg/L). Variable continua.
- Leptina (hombres hasta 6 y en mujeres hasta 10 ng/mL) Variable continua.
- Glucosa (70-110 mg/dL). Variable continua.
- Colesterol (50-200 mg/dL). Variable continua.
- Triglicéridos (50-200 mg/dL). Variable continua.
- c-HDL (35-55 mg/dL). Variable continua.
- c-LDL (90-130 mg/dL). Variable continua.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas en medias \pm desviación estándar (DS), mientras que las variables categóricas se reportaron en frecuencias. La diferencia en las medias de las variables continuas se realizó con el análisis de varianza (ANOVA) seguido de la prueba de Tukey como Post-Hoc, mientras que la diferencia de las variables categóricas fue analizada por la prueba de chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Las relaciones entre variables continuas se calcularon con un análisis de correlación mediante la prueba de Pearson. La asociación de los niveles de ácido úrico con la disminución de la tasa de filtración glomerular se realizó con el modelo de regresión logística múltiple ajustado por edad, presión arterial y tipo de tratamiento y reportados como riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%. Los valores de p por debajo de 0.05 indican significancia estadística. Para el análisis estadístico y procesamiento de datos se utilizó el programa estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 15.0 para Windows).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 137 pacientes, de los cuales 32 eran hombres (23.4%) y 105 mujeres (76.6%) y quedaron distribuidos en los grupos de la siguiente manera: Grupo 1 con 8 pacientes (5.8%), grupo 2 con 94 pacientes (68.6%) y el grupo 3 con 35 pacientes (25.5%).

Las tablas I y II muestran las variables demográficas, clínicas y bioquímicas de la población estudiada. En ellas se observa que el grupo con una depuración de creatinina igual o mayor a 90 mL/min/1.73 m² SC fue diferente en edad, PAS, PAD, TAM y en las variables que evalúan la función renal y en los marcadores de inflamación, siendo más consistente esa diferencia en relación a la edad y niveles séricos de PCR con el grupo de pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 30 y 59 mL/min/1.73 m² SC.

Tabla I. Variables demográficas y clínicas de la población estudiada

Variable	Grupo 1 (n=8)	Grupo 2 (n=94)	Grupo 3 (n=35)
Edad (años)**	66 ± 4	69 ± 6	73 ± 7
Sexo (H/M)	7/1	20/74	5/30
IMC (kg/m ²)	29.49 ± 3.36	29.81 ± 3.56	30.69 ± 4.81
PAS (mmHg)*	126.25 ± 7.44	144.20 ± 16.85	145.86 ± 18.80
PAD (mmHg)*	78.13 ± 9.23	86.54 ± 7.47	87.29 ± 8.85
TAM (mmHg)**	94.25 ± 8.19	106.10 ± 8.84	107.00 ± 10.95

H: Hombres; M: Mujeres; IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; TAM: Tensión arterial media.

Prueba de ANOVA. Prueba de Tukey como Post Hoc.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

Tabla II. Variables bioquímicas de la población estudiada

Variable	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=83)	Grupo 3 (n=35)
Glucosa (mg/dL)	93.08 ± 9.56	91.66 ± 8.11	96.95 ± 9.34
Creatinina (mg/dL)**	0.86 ± 0.07	0.92 ± 0.07	1.07 ± 0.22
DCr (ml/dL/1.73 m ²)**	100.47 ± 9.27	70.01 ± 7.08	53.26 ± 5.52
Acido Úrico (mg/dL)**	4.97 ± 0.70	5.91 ± 0.66	7.02 ± 0.74
Colesterol total (mg/dL)	178.75 ± 21.31	216.44 ± 43.21	202.25 ± 40.22
Triglicéridos (mg/dL)	190.07 ± 62.37	198.11 ± 65.18	185.94 ± 67.48
c-HDL (mg/dL)	47.82 ± 7.64	47.09 ± 7.14	48.36 ± 6.45
c-LDL (mg/dL)*	97.00 ± 17.06	124.43 ± 29.05	119.89 ± 28.40
PCR (mg/L)**	3.00 ± 1.38	5.89 ± 4.22	13.91 ± 6.12
Leptina (ng/mL)**	8.43 ± 4.26	13.89 ± 5.52	16.30 ± 6.14

DCr: Depuración de creatinina; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad.

PCR: Proteína C reactiva.

Prueba de ANOVA. Prueba de Tukey como Post Hoc.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

En cuanto a los niveles de ácido úrico, se considero hiperuricemia con niveles por encima de 7.00 mg/dl. En nuestra muestra el 15.3% (N= 21) presentó hiperuricemia y el 84.7% (N= 116) tenían cifras de ácido úrico dentro de rangos normales. De los pacientes con hiperuricemia observamos que el 100% (N= 21) tienen una función renal alterada con depuración de creatinina por debajo de 90 mL/min/1.73 m² SC.

Tabla III. Depuración de creatinina en pacientes con y sin hiperuricemia

Gpos. Dep. Creatinina	Nivel de Acido Urico	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
≥90	>7.0	0	0
	≤7.0	8	5.8
60-89	>7.0	2	1.5
	≤7.0	92	67.1
30-59	>7.0	19	13.9
	≤7.0	16	11.7
Total		137	100.0

Con los datos anteriores, para hacer la asociación entre ácido úrico y función renal, se calculó el índice de asociación mediante el riesgo relativo, quedando los datos distribuidos en una tabla 2x2 de la siguiente manera:

Tabla IV. Riesgo relativo

		Función renal		Total
		Depuración anormal	Depuración normal	Depuración normal
Nivel de ácido úrico	>7.0	21	0	21
	≤7.0	108	8	116
Total		129	8	137

Se obtuvo el riesgo relativo el cual resultó: RR= 1.2, I.C. 95% 1.1 - 1.3, p<0.01.

El RR >1 indica que existe asociación positiva, es decir, que la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor frecuencia de suceder el evento, en este caso

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

indica que la presencia de hiperuricemia se relaciona con una función renal disminuida.

La Tabla V nos muestra el riesgo relativo, ajustado por edad, presión arterial y tratamiento antihipertensivo, de los niveles de ácido úrico y su asociación con la tasa de filtración glomerular como marcador de deterioro en la función renal. En ella se observa una asociación que se hace más evidente en los pacientes con una tasa de filtración glomerular entre 30 a 59 mL/min/1.73 m² SC (RR = 2.1, IC 95% 1.5 - 3.1, p<0.01); igualmente se observa que los niveles de ácido úrico menores a 7 mg/dL se relacionan como un posible factor de protección de daño renal (RR = 0.82, IC 95% 0.76 - 0.89, p<0.01).

TABLA V. Asociación de los niveles de ácido úrico con la depuración de creatinina en la población estudiada.

Variables	RR. ajustado*	I.C. 95%	P
Ac. Urico <7 mg/dl	0.82	0.76 – 0.89	<0.01
Ac. Urico ≥ 7 mg/dl en D.Cr. 60-89 ml/dL/1.73 m ²	1.03	0.99 – 1.07	N.S.
Ac. Urico ≥ 7 en D.Cr. 30-59 ml/dL/1.73 m ²	2.1	1.5 – 3.1	<0.01

RR. Riesgo relativo.

* RR. ajustado por edad, presión arterial y tratamiento.

DCr. Depuración de creatinina.

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

La tabla VI nos muestra la asociación que tiene la inflamación determinada en este estudio por la PCR y la Leptina con el daño renal (RR general = 1.94, IC 95% 1.4–2.69, $p < 0.05$), sobresaliendo el riesgo relativo que se incrementa hasta en 30 veces para desarrollar daño renal en los pacientes con niveles altos de estas citocinas cuando es ajustado por edad, presión arterial y tratamiento

TABLA VI. Asociación de inflamación con la depuración de creatinina en la población estudiada.

Variables	R.R. ajustado*	I.C. 95%	P
Inflamación	0.22	0.03 – 1.43	N.S.
Inflamación en D.Cr. 60-89 ml/dL/1.73 m ²	1.44	1.06 – 1.96	<0.05
Inflamación en D.Cr. 30-59 ml/dL/1.73 m ²	30.6	4.3 – 215.1	<0.01

R.R. Riesgo relativo.

* R.R. ajustado por edad, presión arterial y tratamiento.

D.Cr. Depuración de creatinina.

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

La tabla VII y las figuras 1, 2 y 3 nos muestran la matriz de correlación significativas entre las variables estudiadas y la representación gráfica del ácido úrico, PCR y leptina.

TABLA VII. Matriz de correlación de Pearson de las variables significativas estudiadas.

	Depuración de Creatinina	Acido Urico	Leptina	PCR	TAM
Depuración de Creatinina	1				
Acido Urico	-.570*	1			
Leptina	-.343*	.250*	1		
PCR	-.565*	.523*	.308*	1	
TAM	-.233*	.282*	.353*	.154	1

p <0.01

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

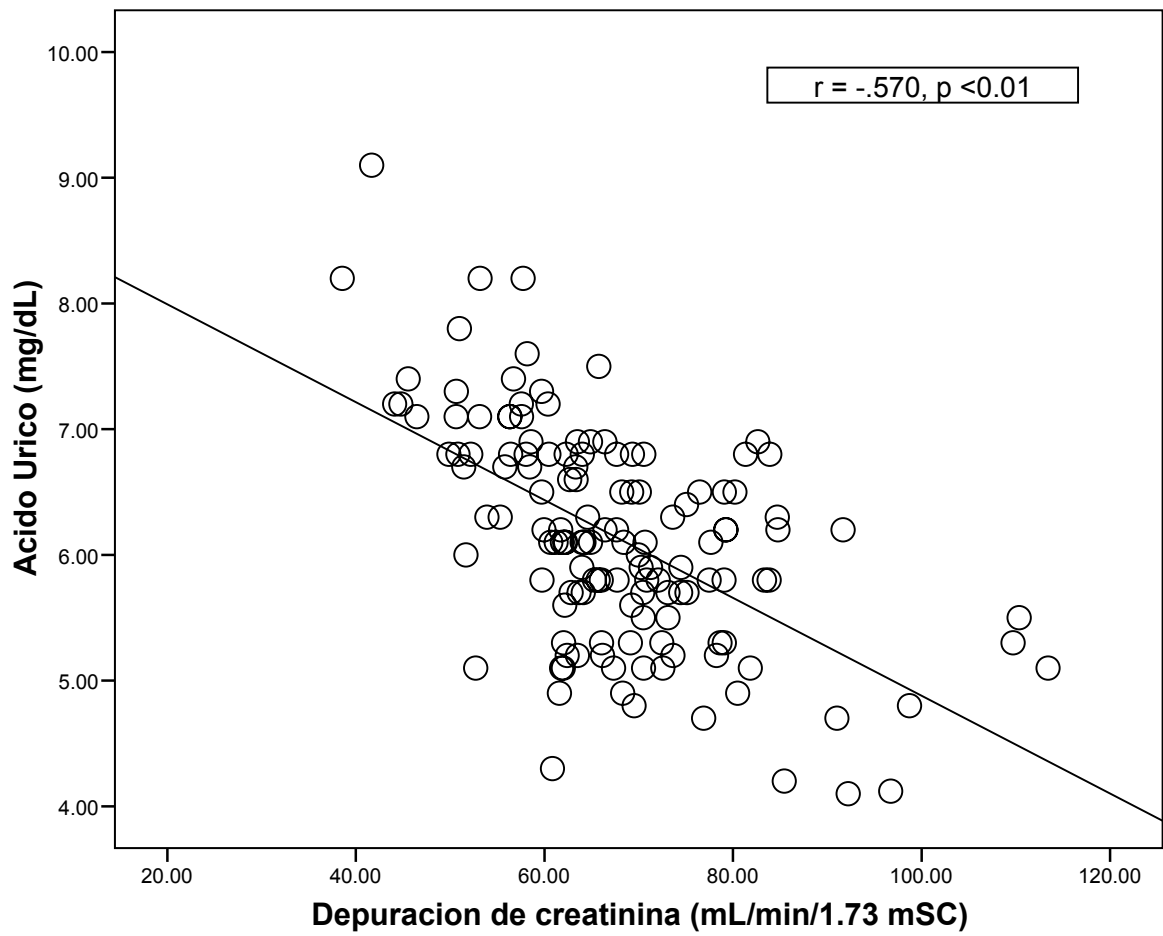


Fig. 1. Correlación entre la depuración de creatinina y el ácido úrico en pacientes hipertensos mayores de 60 años.

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

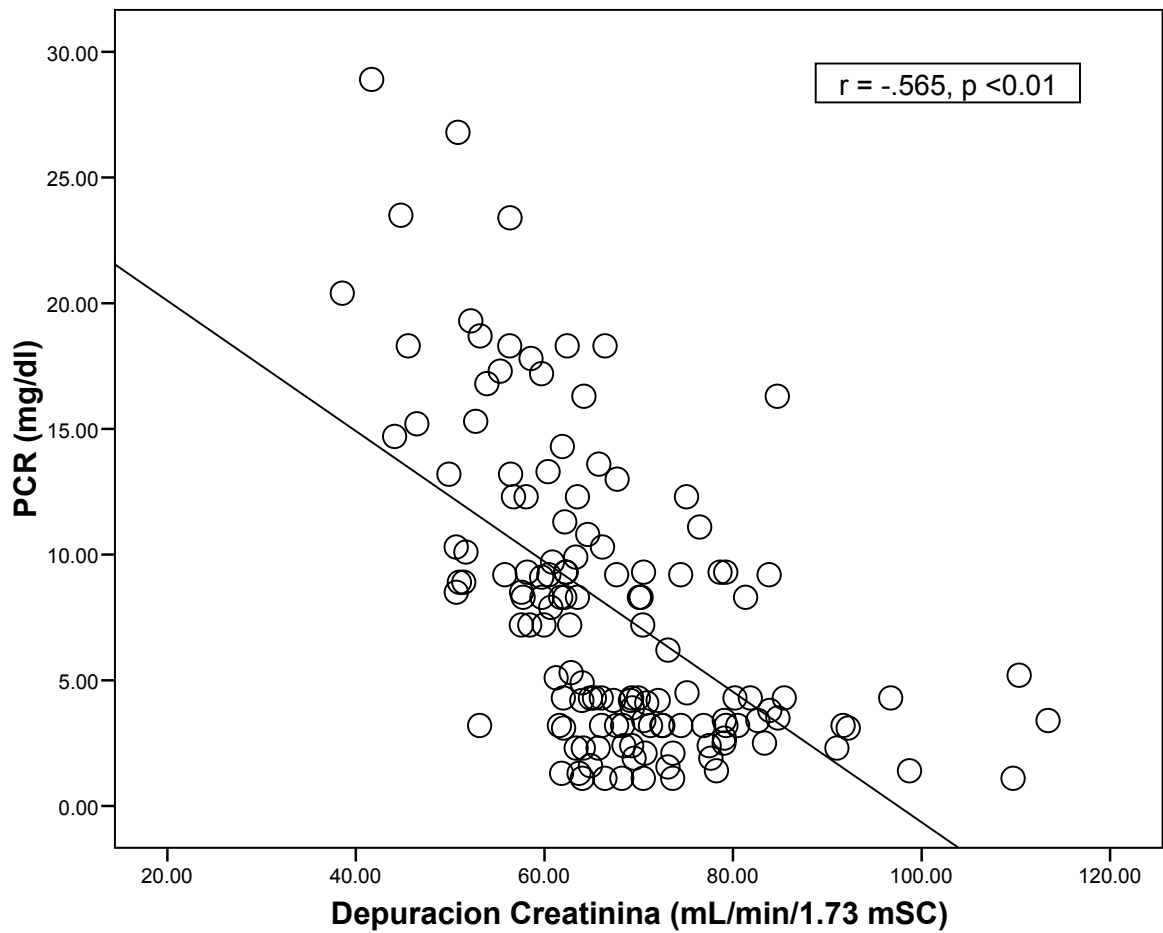


Fig. 2. Correlación entre la depuración de creatinina y la PCR en pacientes hipertensos mayores de 60 años.

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

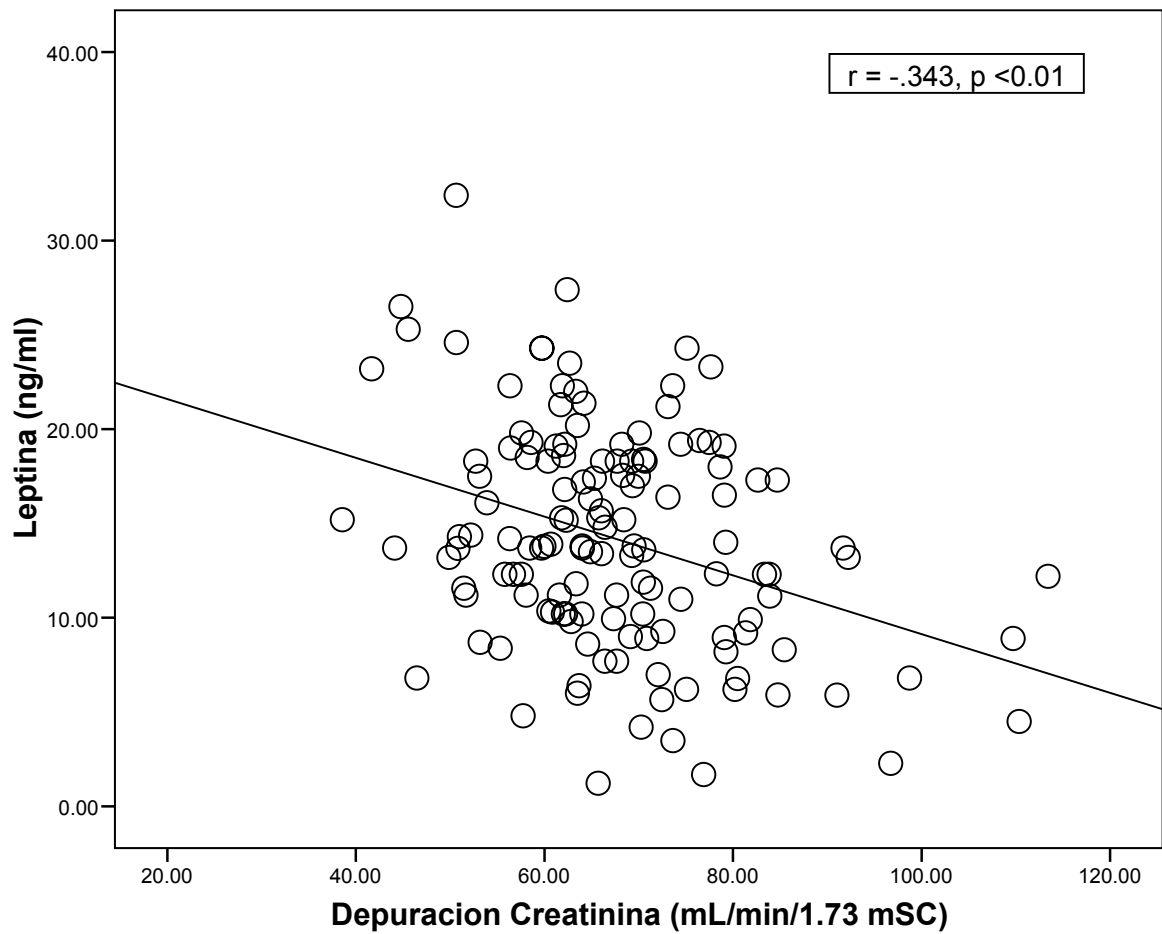


Fig. 3. Correlación entre la depuración de creatinina y la Leptina en pacientes hipertensos mayores de 60 años.

Finalmente, el tratamiento antihipertensivo que recibían estos pacientes fue el siguiente: 65.4% tomaban IECAs, 13.1% bloqueadores del receptor AT1 de Angiotensina, 5.1% calcio antagonistas dihidropirimídicos, 4.9 % agonistas alfa centrales, 4.1% beta bloqueadores, 1.6% calcio antagonistas no dihidropirimídicos y 5% solamente dieta. La asociación de más de un medicamento antihipertensivo

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

fue: los IECAs con Diureticos en 8.2% y los IECAs con Calcio Antagonistas dihidropirimídicos o no dihidropirimídicos en 10.7%.

DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la hiperuricemia y la inflamación están asociadas con la progresión del deterioro de la función renal, expresado por los niveles séricos de ácido úrico y marcadores de inflamación (PCR y leptina) en el grupo con menor tasa de filtración glomerular. Si bien nuestros resultados no hablan de causalidad, por tratarse de un estudio transversal, si muestran una asociación entre las principales variables estudiadas, existiendo evidencias en base de diversos estudios que nos indican los mecanismos por los cuales se da esta asociación.

Se sabe, mediante estudios básicos^{3,4,10,11,14} que existe una asociación causal entre el aumento de ácido úrico sérico y mayor riesgo de eventos cardiovasculares y enfermedad renal.

En estudios previos se ha comprobado histológicamente las causas de esta relación, además de otros mecanismos identificados por inmunohistoquímica, siendo los principales hallazgos los siguientes: Fibrosis renal (Glomeruloesclerosis), leve proliferación celular mesangial, hipertrofia glomerular, arteriopatía aferente, estimulación de las células musculares lisas vasculares, activación del sistema renina angiotensina e inhibición de la expresión intrarrenal de óxido nítrico.^{3,5,10,14}

Más recientemente, se ha demostrado que el aumento de ácido úrico se asoció con hipertensión arterial, lesión renal de tipo isquémico caracterizada por

infiltración inflamatoria leve, aumento de la síntesis de colágena intersticial así como incremento de la expresión de renina en las células yuxtaglomerulares y arteriopatía primaria de los vasos preglomerulares. El bloqueo del aumento de ácido úrico sérico con alopurinol o benzodiarona previno estas alteraciones.¹³

Mediante estudios de hemodinámica glomerular se observó que las modificaciones estructurales inducidas por el aumento del ácido úrico sérico se asociaron con vasoconstricción renal e hipertensión glomerular.³

En conclusión la hiperuricemia induce arteriopatía de la arteriola aferente que funcionalmente se traduce en transmisión de la hipertensión sistémica al capilar glomerular lo que resulta en aumento de la presión glomerular. La isquemia resultante es un estímulo potente que induce daño túbulointersticial e hipertensión arterial. Estos estudios sugieren un mecanismo de daño potencial por el que la hiperuricemia puede producir hipertensión y daño renal.⁵

Recientemente se le ha asociado a la inflamación con el deterioro de la función renal sobre todo la relacionada con neuropatía diabética^{40,41} y con un incremento en el riesgo para enfermedad cardiovascular.⁴² Nuestros resultados están acorde con lo descrito aún habiendo controlado la variable de DM con lo cual se puede sugerir que la inflamación es un marcador de riesgo importante para la pérdida de la función renal.

La PCR es un marcador inespecífico de inflamación ampliamente utilizado en la clínica por relacionarse con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La

hipertensión arterial igualmente es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de daño renal y enfermedad cardiovascular.^{43,44} Aunque no fue motivo de nuestro estudio el relacionar la hipertensión arterial con el desarrollo de enfermedad cardiovascular éste deberá ser motivo de análisis indispensable en estudios posteriores.

La hiperactividad prolongada del sistema nervioso simpático (SNS) por infusión de catecolaminas se asocia con una reducción en la función renal.⁴⁵ La hiperactividad prolongada del SNS induce cambios en los vasos sanguíneos intrarenales, y la infusión de catecolaminas provocan proliferación de células del músculo liso y fibroblastos en la pared vascular.^{46,47} Otro mecanismo es el mediado por la leptina. Los niveles de leptina están elevados en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) sugiriendo un deterioro en la degradación renal de leptina. Sin embargo, en estudios previos realizados en pacientes con estadios tempranos de daño renal al igual que los de nuestro estudio, también han reportado concentraciones séricas elevadas de leptina.⁴⁸ Lo anterior sugiere que la degradación de leptina está alterada desde etapas tempranas de la enfermedad renal. Nuestros resultados concuerdan con lo descrito al encontrar niveles séricos elevados de leptina en los pacientes con estadios 2 y 3 de daño renal determinados acorde a las guías K/DOQI.

Una limitación de este estudio es el no haber controlado desde el inicio las variables conocidas que se relacionan con un deterioro en la función renal. Se conoce, como fue descrito previamente, que normalmente hay una caída en la

tasa de filtración glomerular de 1 mL/min/1.73 m² SC por año en pacientes mayores de 60 años, igualmente se sabe que la hipertensión arterial es un factor de riesgo para el desarrollo de daño renal; ese dato es sumamente interesante e importante ya que de nuestra población estudiada el 51% presentó hipertensión sistólica aislada en el momento del estudio lo que sugiere que aún cuando la mayoría de los pacientes estudiados recibían tratamiento antihipertensivo con efecto nefroprotector como son los IECAs^{49,50} y los ARA II^{51,52,53} se observó deterioro en la función renal que en este caso puede estar más relacionada con los niveles de ácido úrico; sin embargo, aún se deben de controlar otras variables como son el apego al tratamiento farmacológico y el tratamiento no farmacológico.

Los alcances del presente estudio son limitados dado la falta de equipo y recursos para realizar un estudio experimental con animales de laboratorio como los realizados en numerosos estudios referidos en el presente trabajo.

Se hacen necesarios futuros estudios de tipo prospectivo longitudinales para buscar causalidad entre las variables que fueron estudiadas y no solamente asociación como se obtuvo en nuestros resultados.

CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de este estudio hacen evidente que existe una asociación directa entre la hiperuricemia y la inflamación con el deterioro de la función renal en pacientes hipertensos mayores de 60 años. Nuestros resultados igualmente identifican la presencia de otros factores de riesgo relacionados con el deterioro de la función renal, unos no modificables como es el caso de la edad, y otros modificables como es la hipertensión arterial.

La hiperuricemia es común en pacientes con enfermedad renal, pero casi nunca es considerada como un factor de riesgo para su progresión. El ácido úrico, según estudios es más predictivo para el desarrollo de insuficiencia renal que la proteinuria y hematuria.

Nuestro estudio permitió corroborar la importancia del conocimiento y uso de la fórmula de Cockcroft-Gault para determinar la depuración de creatinina como una medida rutinaria aplicada a pacientes con factores de riesgo para padecer enfermedad renal, y de esta manera realizar intervenciones oportunas para evitarla o disminuir su progresión.

La detección temprana de la enfermedad y daño renal debe ser la estrategia más efectiva para la prevención de la enfermedad renal. Los índices de progresión de la enfermedad renal en etapa terminal pueden variar pero es importante empezar

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

a examinar pacientes desde edades de los 40 años y mayores que es donde la prevalencia de ácido úrico y creatinina comienzan a elevarse.¹⁵

Por todo lo anterior, el diagnóstico precoz de la enfermedad renal crónica en población en riesgo permitirá prevenir y tratar sus complicaciones de forma temprana y disminuirá la progresión de la enfermedad renal, y es en el primer nivel de asistencia en dónde se puede intervenir para modificar los factores de riesgo y en este caso para tratar adecuadamente la hiperuricemia principalmente en la población de riesgo de padecer enfermedad renal.

SUGERENCIAS

El presente estudio aporta resultados interesantes para el médico del primer nivel de atención, como lo es el médico familiar, ya que éste tiene al alcance la posibilidad de solicitar estudios de laboratorio en donde se reportan niveles séricos de ácido úrico e incluso marcadores de inflamación como la PCR. Con lo anterior, el médico familiar debe darle otro enfoque a la importancia de la hiperuricemia, tomándola ahora como un factor asociado a la progresión del daño renal y realizar todas las medidas necesarias, en cuanto a tratamiento, para corregir los niveles de ácido úrico evitando así el deterioro de la función renal.

Es importante entonces que el médico familiar tome en cuenta este factor de riesgo, además de todos los demás factores ya conocidos para daño renal y que sus acciones estén encaminadas a la protección de la función renal para tratar de frenar la epidemia, como se considera actualmente a la enfermedad renal crónica terminal. De esta forma el médico familiar al revisar los niveles séricos de ácido úrico y los marcadores de inflamación puede orientar la terapéutica farmacológica y no farmacológica a la nefroprotección.

A pesar de que el laboratorio nos puede reportar la depuración de creatinina en orina de 24 horas, nosotros podemos calcularla si contamos con el peso, la edad y la creatinina sérica del paciente. En nuestro estudio se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault para el cálculo de la depuración de creatinina y éste

Asociación de la Hiperuricemia e Inflamación con Daño Renal

procedimiento puede ser utilizado de manera rutinaria por el médico familiar para monitorizar la función renal de sus pacientes y sobre todo en aquellos que cuentan con factores de riesgo para padecer daño renal.

Sirva pues el presente estudio para una mejor atención integral de todos nuestros pacientes, tanto en el aspecto curativo pero aún más importante en el aspecto preventivo que es en donde se deben aplicar todas las acciones ya previamente descritas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Soriano S: Definición y Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología 24: S6, 27-35, 2004.
2. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139:137–147.
3. Mazzali, M., Hughes, J., Kim, Y.G. y cols. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101-1106.
4. Wu, X. Wakamiya, M., Vaishnav, S. Y col. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate-oxidase deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:742-746.
5. Kang, D.K., Nakagawa, T., Feng, L. y cols. A role for uric acid in the progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2888-2897.
6. Alderman, M.H., Cohen, H., Madhavan, S., Kivlighn, S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. Hypertension 1999; 34: 144-150.
7. Mazzali, M., Hughes, J., Kim, Y.G. y cols. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101-1106.

8. Feig, D., Mazzali, M., Kang, D., Nakagawa, T. Serum Uric Acid: A risk factor and target for treatment? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 69-73.
9. Fang, J. Alderman, M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *JAMA* 2000; 283: 2404-2410.
10. Mazzali, M., Kanellis, J., Han, L. y cols. Hyperuricemia induces a primary arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol* 2002; 282: F991-F997.
11. Suzuki, H., Delano, F.A., Parks, D.A. y cols. Xanthine oxidase activity associated with arterial blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4754-4759.
12. Lehto, S., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Laakso, M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.
13. Nakagawa, T., Mazzali, M., Kang, D.H. y cols. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. *Am J Nephrol* 2003; 23: 2-7.
14. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F1105–F1110.
15. Iseki, K., Oshiro, S., Tozawa, C., Ikemiya, Y., Takishita, S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 2001; 24: 691-697.
16. Kang, D.K., Nakagawa, T., Feng, L. y cols. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2888-2897.

17. Lehto, S., Niskanen, L., Rönnemaa, T., Laakso, M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998; 29: 635-639.
18. Amezcua-Guerra LM, Springall VR, Bojalil PR. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77(1): 58-66.
19. Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Increased levels of C-reactive protein in non-controlled type II diabetic subjects. *J Diabetes Complications* 1999;19:211-215.
20. Pickup J, Chusney G, Thomas S, Burt D. Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor α and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci* 2000;67:291-300.
21. Anders HJ, Vielhauer V, Schlondorff D. Chemokines and chemokine receptors are involved in the resolution or progression of renal disease. *Kidney Int* 2003;63:401-415.
22. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Renke HG, Brenner BM: Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 77: 1925-130, 1986.
23. J. Navarro. Nefropatía diabética: ¿una cuestión de inflamación? Hipótesis del daño renal inflamatorio en la diabetes mellitus tipo 2. *Nefrología*. 2003. 23 (5): 381-389.
24. Marrón B, Ortiz A, Egido J: Factores patogénicos en la neuropatía diabética. ¿De dónde venimos y hacia dónde vamos? *Nefrología XXI (Supl. 3)*: 18-23, 2001.

25. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH: Increases urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51: 1157-1165, 2002.
26. Jager A, Van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD: C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link to cardiovascular risk. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 22: 593-598, 2002.
27. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease. A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130: 671-680.
28. Dagogo-Jack S. Regulation and possible significance of leptin in humans: Leptin in health and disease. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 23-37.
29. Renn DM, Jordan LC, Kelso EW, Davenport JE, Harris RB. Effects of central or peripheral leptin administration on norepinephrine turnover in defined fat depots. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006;291:R1613-R1621.
30. Sharma K, Considine RV, Michael B, Dunn SR, Weisberg LS, Kurnik BRC, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;51:1980-1985.
31. Arencibia-Pita G, Rodríguez-López L, Arencibia-Echeverría FA, y cols. Factores de riesgo y complicaciones cardiovasculares en los pacientes en diálisis peritoneal. *Rev Cub Med Int Emerg* 2004; 3 (4): 73-80.

32. Rostand, SG, Brunzell, JD, Cannon, RO, 3d, Victor, RG. Cardiovascular complications in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991 2: 1053-1062.
33. Culeton, B.F., Larson, M.G., Kannel, W.B., Levy, D. Serum uric acid and risk of cardiovascular disease and mortality: The Framingham Heart Study. *Ann Int Med* 1999; 131: 7-13.
34. Persky, V.W., Dyer, A.r., Idris-Soven, E. y cols. Uric acid: A risk factor for coronary heart disease? *Circulation* 1979; 59: 969-977.
35. Trujillo-Gutierrez JJ, Méndez-Gaona JA, Sierra-Palomino R de la Cruz. Diagnóstico situacional de las afecciones de vías urinarias en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Comunitaria* 1999, Vol. III. No.1.enero-abril.
36. CONAPO Programa Nacional de Población. La situación demográfica de México, 2005. Comunicado de prensa 35 / 07 México, DF. Jueves 1 de noviembre de 2007. Conapo, México.
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289(19):2560-2572.
38. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephrol* 1976;16:31-41.
39. Leyva JR, Alvarez AC, López MMG. Función renal en diabéticos tipo 2, determinada por fórmula de Cockcroft-Gault y depuración de creatinina. *Rev Med IMSS*. 2004;42:5-10.
40. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Match WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2

- diabetes and nephropathy. The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003;63:1499-1507.
41. Saraheimo M, Teppo AM, Forsblom C, Fagerudd J, Groop PH. Diabetic nephropathy is associated with low-grade inflammation in type 1 diabetic patient. *Diabetologia* 2003;46:1402-1407.
42. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum Eric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney International*, Vol 65, (2004), pp 1041-1049.
43. Alderman MH. Hypertension control and kidney disease: some questions answered, many remain. *JAMA*. 2002;288:2466–2467.
44. Strippoli GF, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD004136.
45. Johnson RJ, Gordon KL, Suga S, Duijvestijn AM, Griffin K, Bidani A. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 1999;34:151-159.
46. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. Alpha(1)-adrenoceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H1577-H1587.
47. Zhang H, Faber JE. Trophic effect of norepinephrine on arterial intima-media and adventitia is augmented by injury and mediated by different alpha1-adrenoceptor subtypes. *Circ Res* 2001;89:815-822.
48. Schultes BF, Kern W, Beyer J, Forst T, Pfützner A, Peters A. Elevated serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria. *Metabolism* 1999;48:1290-1293.

49. Lewis EJ, Hunaixker LG, Brain RP, Pohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993;323:1456-1462.
50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2001;345:851-860.
51. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345:861–869, 2001.
52. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2004;351:1952-61.
53. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345:870–878, 2001.

ANEXOS

Carta de consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	
Lugar y Fecha	_____ (1)
Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:	_____ (2)
Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número:	_____ (3)
El objetivo del estudio es:	_____ (4)
Se me ha explicado que mi participación consistirá en:	_____ (5)
Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:	_____ (6)
<p>El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.</p> <p>Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.</p> <p>El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.</p>	
	_____ (7)
Nombre y firma del paciente	
	_____ (8)
Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.	
Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:	
Testigos	_____ (9) _____ (9)
Este formato constituye sólo un modelo que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación y sin omitir información relevante del estudio.	
Clave: 2810 - 009 - 013	