



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Medicina
Programa de Doctorado 3139 Medicina

Efecto de la hiperuricemia en el endotelio y en la función renal de pacientes con trasplante renal

TESIS DOCTORAL

Lourdes Roca Argente
Médico especialista en Nefrología

Directores:

Julio Hernández Jaras
Isabel Beneyto Castelló

Mayo 2019

Los doctores D Julio Hernández Jaras y D^a Isabel Beneyto Castelló, como directores de la tesis, certifican que D^a Lourdes Roca Argente ha realizado la tesis doctoral titulada "Efecto de la hiperuricemia en el endotelio y en la función renal de pacientes con trasplante renal".

D. Julio Hernández Jaras

D^a Isabel Beneyto Castelló

Agradecimientos:

A mi madre, por darme la vida, por apoyarme incondicionalmente en cada paso que doy, por recibir siempre mis palabras con una sonrisa y por enseñarme a disfrutar el presente como el mejor regalo que nos va a conceder la vida.

A mi padre, por transmitirme el amor hacia la familia y hacia los amigos, por inculcarme su capacidad de esfuerzo y constancia en el trabajo y por no abandonarme nunca en mis decisiones.

A mi marido, mi compañero de vida, por hacer de mis logros su orgullo, por invitarme a superarme cada día, por convertir mis lágrimas en gotas inspiradoras, por no soltarme de la mano en esta iniciativa y, sobre todo, por hacerme sentir la mujer más afortunada del mundo cada mañana al despertarme a su lado.

A mis amigas y amigos, por escuchar pacientemente mis razonamientos sobre el ácido úrico, por mostrarme quién soy en momentos de incertidumbre y por valorarme por cómo soy.

A mis pacientes, personas a las que admiro por su fuerza de voluntad y paciencia ante la injusticia de la enfermedad y a las que temo por su patología. Gracias por permitirme aprender a través de vuestra vida.

A mis compañeros de profesión, desde amigos que han desarrollado el doctorado de forma paralela, nefrólogos de otros hospitales

conocedores de mi proyecto, investigadores que desde la distancia me han ofrecido su ayuda, compañeros del laboratorio del Hospital La Fe y del laboratorio del Hospital Dr Peset-FISABIO. Todos ellos, me han ayudado con un único objetivo: nuestro paciente. Y es por ello por lo que les estoy agradecida infinitamente. Sin sus conocimientos, su tiempo y sus ánimos, no hubiera sido posible finalizar este proyecto.

A mis directores de tesis, por darme la oportunidad de iniciar y finalizar el doctorado dentro de un proyecto cuyo tema me apasiona y por la ayuda económica prestada.

Por último, agradezco al personal del programa del doctorado de la Universidad de Valencia la paciencia y el tiempo que han empleado en mí.

Pues, a fin de cuentas, la tesis debería ser un proyecto vital. Te planteas una cuestión que te preocupa de la cual se desconoce la razón, inviertes tiempo y esfuerzo en buscar información y, sino puedes explicarla, inicias una investigación con muchísima ilusión para hallar la solución. Y, al final, lo más bonito de todo es que, lo consigas o no, si lo has hecho altruista y deliberadamente, el aprendizaje es indescriptiblemente gratificante. Siendo que la capacidad de aprender es lo que te hace sentir que sigues vivo y el que está vivo siempre puede ayudar a mejorar el mundo en el que vivimos. O al menos, así lo entiendo y así es como lo he vivido yo.

Índice

INTRODUCCIÓN.....	1
1. EL ÁCIDO ÚRICO	1
1.1 <i>Definición</i>	1
1.2 <i>Epidemiología</i>	4
1.3 <i>Vías de excreción</i>	5
1.4 <i>Clasificación fisiopatológica de la hiperuricemia</i>	6
1.5. <i>Manifestaciones clínicas de la hiperuricemia</i>	8
1.5.1. <i>Hiperuricemia asintomática</i>	8
1.6. <i>Fármacos hipouricemiantes</i>	11
1.7. <i>Patologías relacionadas con la hiperuricemia asintomática</i>	16
1.7.1 <i>Hipertensión arterial (HTA)</i>	16
1.7.2 <i>Microalbuminuria</i>	21
1.7.3 <i>Enfermedad renal crónica</i>	23
1.7.4 <i>Diabetes mellitus y síndrome metabólico</i>	33
2. ENDOTELIO VASCULAR Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL	37
2.1 <i>Selectinas</i>	39
2.2 <i>VCAM-1</i>	40
2.3 <i>ICAM-1</i>	41
2.4 <i>Citoquinas</i>	41
2.5 <i>PCR y CD40</i>	45
2.6 <i>Disfunción endotelial en enfermedad renal crónica (ERC)</i>	46
2.7 <i>Disfunción endotelial en trasplante renal</i>	50
HIPÓTESIS	59
OBJETIVOS	61
METODOLOGÍA	63
1. TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO	63
2. SUJETOS DEL ESTUDIO.....	63

3. OBTENCIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS.....	66
4. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	75
4.1. <i>Epidemiológicas</i>	75
4.2. <i>Antropométricas</i>	76
4.3. <i>Clínicas</i>	77
4.4. <i>Analíticas</i>	80
5. ANÁLISIS DE DATOS.....	82
6. ASPECTOS ÉTICOS.....	84
RESULTADOS.....	85
1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA.....	85
2. EVOLUCIÓN DEL IMC, PARÁMETROS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE LOS SUJETOS DEL ESTUDIO.....	89
3. PERFIL ENDOTELIAL Y DE INFLAMACIÓN DE LA MUESTRA.....	92
3.1. <i>Según la edad</i>	92
3.2. <i>Según el género</i>	93
3.3. <i>Según la presencia de DM</i>	93
3.4. <i>Según el IMC</i>	96
3.5. <i>Según la presencia de HTA en tratamiento con IECA o ARA II</i>	99
3.6. <i>Según los niveles de MAU</i>	102
3.7. <i>Según la presencia de infección por CMV</i>	105
3.8. <i>Según la presencia de retraso de función del injerto renal (RFI)</i>	108
3.9. <i>Según presencia de rechazo</i>	108
3.10. <i>Según los niveles de ácido úrico sérico</i>	109
4. CORRELACIÓN DE MARCADORES ENDOTELIALES Y DE INFLAMACIÓN.....	117
DISCUSIÓN.....	123
1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	126
2. NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICO Y FUNCIÓN RENAL DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	130
3. PERFIL ENDOTELIAL Y DE INFLAMACIÓN.....	131

3.1. Según edad y género	133
3.2. Según presencia de DM	135
3.3. Según IMC.....	138
3.4. Según tratamiento con IECA o ARA-II	140
3.5. Según presencia de MAU.....	142
3.6. Según infección de CMV	144
3.7. Según presencia de RFI.....	146
3.8. Según presencia de rechazo.....	148
3.9. Según niveles de uricemia	150
4. LIMITACIONES.....	156
5. CONCLUSIONES.....	159
BIBLIOGRAFÍA.....	163

Índice de abreviaturas y siglas

- ACC: Colegio Americano de cardiología
- ADA: Asociación Americana de Diabetes
- ADMA: Dimetilarginina asimétrica
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- AHA: Asociación Americana del corazón
- AMPA: Monitorización ambulatoria de la presión arterial
- AOPP: Productos avanzados de oxidación de proteínas
- ARA-II: Antagonista del receptor de la angiotensina tipo 2
- ARN: Ácido ribonucleico
- ATP: Adenosín trifosfato
- AU: Ácido úrico
- AUS: Ácido úrico sérico
- bFGF: Factor básico de crecimiento de fibroblastos
- CCD: Dispositivo de carga acoplada
- CD40: Proteína del grupo de determinantes de clasificación 40
- CMLV: Células musculares lisas vasculares
- CMV: Citomegalovirus
- CNI: Inhibidor de la calcineurina
- CSIF: Factor de inhibición de la síntesis de citoquinas
- CT: Colesterol total
- DM: Diabetes Mellitus
- EMA: Agencia Europea de Medicamentos
- eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial
- ECV: Evento cardiovascular

EE. UU: Estados Unidos de América
ERC: Enfermedad Renal Crónica
FAV: Fístula arteriovenosa
FDA: US Food and Drug Administration
FG: Filtrado glomerular
FGFb: Factor de crecimiento fibroblástico básico
FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico-23
GLUT: Transportadores de glucosa
GTP: Guanosín trifosfato
HbA1C: Hemoglobina glicosilada
HDL: Lipoproteínas de alta densidad
HFC: Hiperlipidemia familiar crónica
HPLC: Cromatografía líquida
HPS: Heparinoides
HTA: Hipertensión arterial
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
IAM: Infarto agudo de miocardio
ICAM: Molécula de adhesión intercelular
ICC: Insuficiencia cardiaca crónica
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
IGF-1: Factor 1 de crecimiento de la insulina
IL: Interleuquina o interleucina
IMC: Índice masa corporal
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQUI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LED: Diodos emisores de luz

LFA-1: Antígeno de función linfocitaria-1
MAU: Cociente de microalbuminuria
MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos-1
MVE: Microvesículas endoteliales
NET: Necrólisis epidérmica tóxica
NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NICE: The National Institute for Health and Care Excellence
NODAT: Diabetes de novo postrasplante
OR: Odds Ratio
OGTT: Prueba de tolerancia a la glucosa oral estándar
OMS: Organización Mundial de la Salud
ON: Óxido nítrico
OxLDL: Partículas oxidadas de LDL
PAH: Paraaminohipurato
PCR: Proteína C reactiva
PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGI2: Prostaciclina
PTH: Parathormona
RAA: Renina-angiotensina-aldosterona
RAM: Reacciones adversas a medicamentos
RMAC: Rechazo mediado por anticuerpos
RMCT: Rechazo mediado por células T
RFI: Retraso de la función del injerto renal
RNA: Ácido ribonucleico
SDMA: Dimetilarginina simétrica

sIL-2R: Receptor soluble de IL-2

SOD: Superóxido dismutasa

sTNFR α : Receptor soluble de TNF α

TA: Tensión arterial

TAD: Tensión arterial diastólica

TAM: Tensión arterial media

TAS: Tensión arterial sistólica

TG: Triglicéridos

TGF: Factor de crecimiento transformante

TGF-beta1: Factor de crecimiento tumoral

TNF- α : Factor de necrosis tumoral- alfa

VCAM: Molécula de adhesión vascular

XO: Xantina oxidasa

XOR: Xantina oxidoreductasa

XDH: Xantina deshidrogenasa

Índice de figuras

Figura 1. Síntesis de ácido úrico.	3
Figura 2. Pronóstico de la enfermedad renal crónica en función de las categorías del FG y la albuminuria.	24
Figura 3. Niveles de ácido úrico sérico según presencia de diabetes mellitus.....	95
Figura 4. Niveles de $TNF\alpha$ según presencia de diabetes mellitus.	96
Figura 5. Concentración de P-selectina (mg/l) a los tres meses del trasplante según tratamiento anti-HTA.....	101
Figura 6. Concentración de $TNF\alpha$ (pg/mL) a los tres meses del trasplante según presencia de CMV.	106
Figura 7. Concentración de ácido úrico sérico (mg/dl) al año del trasplante según presencia de CMV.	107
Figura 8. Tasa de filtrado glomerular según niveles de ácido úrico a los tres meses del trasplante.....	110
Figura 9. Valores de creatinina según niveles de ácido úrico a los tres meses del trasplante.	111
Figura 10. Concentración de $TNF\alpha$ según niveles de ácido úrico a los tres meses del trasplante.....	112
Figura 11. Concentración de VCAM según niveles de ácido úrico a los tres meses del trasplante.....	113
Figura 12. Valores de creatinina según niveles de ácido úrico a los doce meses del trasplante.....	114

Figura 13. Valores de MAU según niveles de ácido úrico a los doce meses del trasplante.....	115
Figura 14. Concentración de ICAM según niveles de ácido úrico a los tres meses del trasplante.....	116
Figura 15. Correlación de función renal con niveles de ácido úrico a los tres meses del seguimiento.	118
Figura 16. Correlación de función renal con niveles de ácido úrico a los doce meses del seguimiento.	118
Figura 17. Correlación de marcadores endoteliales y de inflamación con los niveles de ácido úrico a los tres y doce meses del trasplante.....	119
Figura 18. Correlación de los niveles de PCR con los niveles de creatinina a los tres meses del trasplante.	120
Figura 19. Correlación de los niveles de CD40 con los niveles de creatinina a los tres meses del trasplante.	121
Figura 20. Correlación de los niveles de TNF α con los niveles de creatinina a los tres meses del trasplante.	122

Índice de tablas

Tabla 1. Características epidemiológicas de los sujetos del estudio.....	85
Tabla 2. Características clínicas de los sujetos del estudio	86
Tabla 3. Evolución del IMC y TA de los sujetos del estudio.	90
Tabla 4. Evolución de los parámetros analíticos de los sujetos del estudio.....	90
Tabla 5. Evolución de parámetros analíticos de inflamación y daño endotelial de los sujetos del estudio.....	91
Tabla 6. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según IMC a t1.....	97
Tabla 7. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según IMC a t2.....	98
Tabla 8. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según los niveles de MAU a los tres meses postrasplante.....	103
Tabla 9. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según los niveles de MAU a los doce meses postrasplante.....	104
Tabla 10. Perfil endotelial y de inflamación en población con rechazo.	109

Introducción

1. El ácido úrico

1.1 Definición

El ácido úrico (AU) es un compuesto orgánico de carbono, hidrógeno, nitrógeno y oxígeno cuya fórmula química es $C_5H_4N_4O_3$. El AU representa el producto final del metabolismo de las purinas y es sintetizado por la actividad enzimática de la xantina oxidoreductasa (XOR). La degradación de las purinas en AU por la enzima XOR es exclusiva de los humanos y simios, ya que en el resto de los mamíferos es la enzima uricasa la que convierte el AU en alantoina, siendo este último mucho más soluble lo que facilita su eliminación (1).

La purina es uno de los dos compuestos químicos fundamentales del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN). La adenina presente en el adenosín trifosfato (ATP) y la guanina presente en el guanosín trifosfato (GTP), también son ejemplos de purinas. La presencia de las purinas en el organismo depende de la dieta y de la producción endógena. Dietas más ricas en proteínas con carnes de animales de caza o vísceras contendrán mayor

cantidad de purinas, mientras que dietas hipoproteicas contendrán menos. La producción endógena se debe al consumo de nucleótidos como los del ATP o GPT, por ejemplo, en situaciones de isquemia o en situaciones de hábito enólico aumentado. En el caso del alcohol, el etanol no contiene purinas, sino que incrementa la degradación de la adenina aumentando el ácido láctico y el AU.

La xantina oxidasa (XO) es una enzima que se encuentra distribuida en diversas especies, desde las bacterias hasta los seres humanos. En los mamíferos las mayores concentraciones de esta enzima se encuentran en el hígado e intestino, sin embargo, hay una variación considerable interespecie. En humanos, la XO es encontrada normalmente en el hígado y no libre en la sangre y cuando se produce un daño severo hepático la XO es liberada a la sangre. Una forma de determinar la gravedad de una lesión hepática es, por tanto, realizar la medición de XO en suero.

La XO y la xantina deshidrogenasa (XDH) son las dos formas de la xantina y pueden convertirse una en la otra de forma reversible o irreversible. La conversión reversible es el proceso de oxidación de grupos sulfhidrilos mediante el cual se forman puentes disulfuro intrasubunitarios, los cuales permiten la conversión de XDH a XO, mientras que la reducción de estos enlaces opera en sentido contrario. La conversión irreversible se lleva a cabo mediante la proteólisis de ambas formas de la XOR por acción de enzimas pancreáticas como son la tripsina y quimiotripsina (enzimas por lo

general encargadas de la degradación de proteínas en el intestino delgado). La importancia creciente del estudio de esta enzima durante los últimos años radica en su afinidad por producir especies reactivas de oxígeno como son el anión superóxido (O_2^-) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), fenómeno implicado en varios estados patológicos (Figura 1).

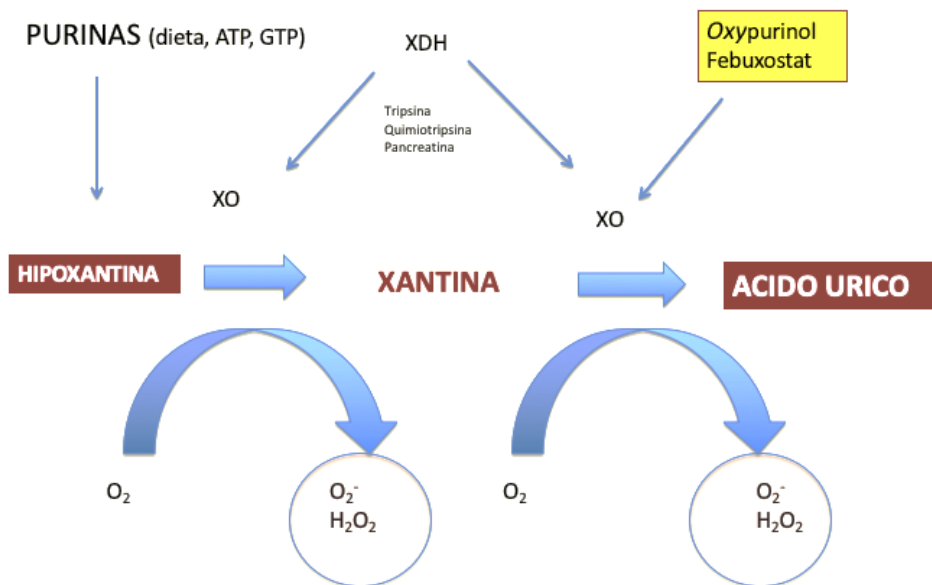


Figura 1. Síntesis de ácido úrico.

El ácido úrico (AU) se sintetiza por la actividad enzimática de la xantina oxidasa (XO) a partir de los productos de degradación de las purinas. Abreviaturas: XDH (xantina deshidrogenasa), XO (xantina oxidasa), O_2^- (anión superóxido), H_2O_2 (peróxido de hidrógeno).

1.2 Epidemiología

Durante la evolución del homo sapiens, varias mutaciones ocurrieron en el gen precursor de la uricasa y la inactivaron, no pudiendo producir alantoína (2). Dicho cambio evolutivo afectó tanto a los simios como a los humanos y se ha relacionado durante años con funciones de supervivencia como la inteligencia por las supuestas propiedades del AU de estimulación cerebral, así como de mantenimiento del compartimento hídrico del organismo permitiendo un aumento de la reabsorción de sodio en situaciones de deshidratación. El papel neuroprotector del AU tanto en eventos agudos como crónicos isquémicos, se relaciona con su efecto de disminución de la peroxidación lipídica atenuando, por tanto, los efectos deletéreos de los radicales libres y contribuyendo teóricamente a la recuperación neurológica tras el evento. En 2002, un estudio in vitro y en animales, demostró que las concentraciones de AU cercanas a las del ser humano prevenían de la inactivación de la superóxido dismutasa (SOD) extracelular y citosólica, y ello podría evitar efectos deletéreos en el sistema cardiovascular (3).

La producción normal del AU sérico (AUS) se ha estimado para un hombre sano con dieta normoproteica en aproximadamente 700 mg o 10 mg/kg de peso al día. El valor límite máximo de AUS recomendado en suero fue establecido hace décadas, de forma arbitraria en 7 mg/dl (5 mg/dl en el caso de mujeres fértiles) (4). El AUS es un ácido débil con un pKa de 5,75 cuyo grado de ionización

depende del pH. A pH 5,75, la mitad del AUS se encuentra en forma ionizada (urato, generalmente unido a sodio: urato monosódico) y la mitad se encuentra en forma no ionizada. A pH 7,40, el 98% del AUS está ionizado como urato sérico. La solubilidad del urato en el suero depende esencialmente de su concentración, pH y temperatura. A pH 7,40 y a 37°C, la máxima concentración a la que puede estar disuelto el urato en el suero es de 7 mg/dl (417 μ mol por el método de la uricasa). Cuando la concentración sérica de urato supera este límite puede producir precipitación tisular de urato monosódico en forma de cristales. La concentración de urato sérico no es constante a lo largo de la vida. La uricemia media de los niños es de 3-4 mg/dl y en el hombre, durante la pubertad, puede haber un incremento de la uricemia de 1-2 mg/dl. Por el contrario, las mujeres en edad fértil presentan niveles sustancialmente inferiores a los niveles de los hombres de similar edad. Por el contrario, la menopausia se asocia a un aumento de la uricemia próximo a 1 mg/dl. Estas variaciones justifican que la hiperuricemia tenga una definición diferente en hombres y mujeres. Estos valores se han adaptado al hombre actual ya que la media de urato sérico en 1920 era 3,5 mg/dl y en 1970 de 6-6,5 mg/dl (5).

1.3 Vías de excreción

La vía de excreción principal del AU es la renal con un porcentaje superior al 95%, una pequeña proporción se encuentra en el jugo gástrico y menos del 1 % es eliminado a través del sudor. A nivel

renal, el transportador del anión urato 1 (URAT1) se encuentra ubicado en la membrana luminal de las células epiteliales tubulares proximales y fue el primer transportador conocido del AUS (6). Algunos fármacos como el probenecid o estrógenos, pueden actuar sobre el URAT-1, aumentando su capacidad uricosúrica.

1.4 Clasificación fisiopatológica de la hiperuricemia

La clasificación fisiopatológica de los niveles elevados de uricemia sería (7):

Primarias (más del 90%)

Por aumento en la producción:

- Idiopática
- Glucogenosis (I, III, V, VII)
- Déficit parcial de la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Seegmiller-Kelley) o total (síndrome de Lesch-Nyhan)
- Déficit de fosfofructoaldolasa
- Hiperactividad de la fosforribosil-pirofosfato sintetasa

Por disminución de la excreción renal:

- Idiopática (defecto selectivo de secreción tubular de AU)

Secundarias (menos del 10%)

Por aumento de la producción:

- Sobreingestión calórica, de purinas o etanol

- Aumento del catabolismo (ejercicio físico intenso o convulsiones)
- Enfermedades con aumento del recambio celular: psoriasis, neoplasias, enfermedades linfomieloproliferativas crónicas
- Mononucleosis infecciosa, anemias hemolíticas crónicas

Por disminución de la excreción renal:

- Patología renal: enfermedad renal crónica, insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial, nefropatía uricémica familiar juvenil
- Intoxicación crónica por plomo
- Acidosis metabólica/respiratoria
- Hipertiroidismo/hiperparatiroidismo
- Gestosis/Cetosis
- Fármacos: diuréticos (tiazidas, furosemida, etacrínico), salicatos o fenilbutazona en dosis bajas, levodopaefilina, ácido nicotínico, laxantes de contacto, tuberculostáticos (etambutol, pirazinamida), citostáticos (ciclosporina A), vitamina B12, antirretrovirales (ritonavir, didanosina).

Actualmente una de las principales causas de síndrome metabólico e hiperuricemia sobre todo en los Estados Unidos de América (EE. UU) es el excesivo consumo de fructosa en alimentos enriquecidos con azúcares refinados o siropes. La fosforilación de la fructosa por la fructoquinasa, a diferencia de la glucosa, genera una depleción de ATP y aparición de mediadores inflamatorios. La degradación de ATP genera un aumento de nucleótidos adenina y aumento transitorio de AU intracelular (8).

1.5. Manifestaciones clínicas de la hiperuricemia

Las manifestaciones clínicas de la presencia de hiperuricemia son variadas, pudiendo no presentarse (hiperuricemia asintomática), o bien aparecer depósitos tisulares de tamaño variable. Estos depósitos tienen predilección por las zonas articulares distales (artritis gotosas) siendo las localizaciones más frecuentes la rodilla o la articulación metatarsfalángica del primer dedo del pie (conocido como podagra), pudiendo también formar cálculos o piedras junto con calcio a nivel renal (nefrolitiasis).

1.5.1. Hiperuricemia asintomática

La hiperuricemia asintomática es un término que se aplica tradicionalmente a las situaciones clínicas en las que la concentración de urato sérico está elevada pero no aparecen síntomas ni signos de depósito de cristales de urato monosódico. Una definición apropiada no existe por dos razones fundamentales: una, es la elevada prevalencia de valores de urato dentro de dos desviaciones estándar de la media poblacional ($5,5 \pm 2,8$ mg/dl) (9), y la otra, es que se cree que los efectos putativos de los niveles elevados del urato sérico sobre los trastornos cardiovasculares y sobre el endotelio, se producen en concentraciones muy por debajo de los niveles de saturación (10).

Se lleva planteando desde el siglo XIX la controversia sobre la conveniencia de tratar la hiperuricemia asintomática, concretamente desde 1870, cuando los estudios de Frederick Mahomed señalaron que la hipertensión arterial (HTA) acontecía como consecuencia de toxinas circulantes en el organismo que aumentaban la tensión arterial (TA) y, con ello, generaban daño intravascular de grandes y pequeños vasos. Una de esas toxinas era el urato sérico y por ello, los pacientes con artritis gotosa tenían más HTA (11). Por el contrario, existe también una vasta literatura que data sobre todo de los años 80, a raíz de los estudios de Ames y colaboradores, donde hipotetizan el papel antioxidante del AU in vitro (12). Esta es la razón por la que en muchos tratados señalan al AU como una molécula paradójica con funciones diferentes según el medio celular (13). De manera que el AU desempeña funciones antioxidantes en medio hidrofílico y, por el contrario, favorece la aparición de radicales libres intracelulares vía NADPH-oxidasa en medio lipofílico como por ejemplo en el interior de los adipocitos o en la placa de ateroma.

La hiperuricemia asintomática presenta un papel controvertido en las enfermedades cardiovasculares debido a la falta de un mecanismo biológico plausible que explique su desarrollo en dichas patologías y a la superposición con otros factores de riesgo tradicionales como son la enfermedad renal crónica (ERC), la diabetes mellitus (DM), la HTA, el tabaquismo, el sedentarismo y la obesidad (14) en los pacientes con alto riesgo cardiovascular. Algunas

hipótesis fisiopatológicas propuestas para explicar su mecanismo de acción son: estrés oxidativo, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y disfunción endotelial.

La hiperuricemia asintomática se estudió como factor independiente de riesgo cardiovascular en el estudio Framingham (1971-1976) no encontrándose asociación significativa (15). El estudio de Framingham fue un estudio de cohortes de larga duración sobre el riesgo cardiovascular que se inició en 1948 entre residentes de Framingham, una ciudad del estado de Massachusetts en EE. UU. En cambio, posteriormente ha habido nuevos estudios observacionales con resultados opuestos. En 1999 se publicó un estudio observacional de 7978 pacientes hipertensos seguidos durante 20 años, donde se mostró que los niveles de urato sérico basales y durante el seguimiento eran factores de riesgo independientes de infarto agudo de miocardio (IAM)/necesidad de revascularización coronaria independientemente del control de TA siendo estos eventos más frecuentes en los pacientes con otros factores de riesgo cardiovascular concomitantes como DM, tabaquismo, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), historia de enfermedad cardiovascular (ECV) y alteraciones en la onda de pulso (16). En 2001 se publicó un estudio en Japón donde se observó que la presencia de hiperuricemia coincidía con aumento de marcadores inflamatorios y peor pronóstico renal objetivado histológicamente (17).

Por tanto, en la actualidad, disponemos de bibliografía que defiende el papel patogénico del urato sérico en la progresión de eventos cardiovasculares y enfermedad renal (18), como por el contrario, bibliografía que defiende su labor de epifenómeno de otros factores de riesgo cardiovascular concomitantes como la HTA, resistencia a la insulina, obesidad o dislipemia (15).

1.6. Fármacos hipouricemiantes

Entre 1915 y 1980 se comercializó el primer fármaco que bajaba el AU llamado Urodonal. El principio activo era la teobromina con efecto diurético y vasodilatador. Demostró no ser efectivo y fue retirado del mercado de forma temprana.

El alopurinol apareció en 1966 como inhibidor de la XO y es conocido como oxipurinol o inhibidor “suicida” ya que es un profármaco que debe oxidarse para poder inhibirla. Se administra por vía oral, se absorbe en un 90% en el tracto digestivo siendo los niveles plasmáticos máximos a las 1,5 y 4,5 horas para el alopurinol y el oxipurinol, respectivamente. Mientras que el alopurinol es eliminado por filtración glomerular, el oxipurinol se reabsorbe por los túbulos renales. El aclaramiento del oxipurinol es aumentado por los fármacos uricosúricos y, en consecuencia, la asociación de un uricosúrico al alopurinol reduce los efectos de este sobre la XO (19). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) al alopurinol son muy

raras en la población general, aunque es mayor la incidencia de RAM si existe insuficiencia renal o hepática. Las reacciones más comunes son las intolerancias gastrointestinales tales como diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Las lesiones en la piel pueden ocurrir en cualquier momento del tratamiento, siendo las más frecuentes la alopecia o prurito con afectación de manos, pies y cara fundamentalmente, pero en ocasiones se generaliza, dando lesiones similares al síndrome de Stevens Johnson o al síndrome de Lyell. El síndrome de Stevens Johnson es una urgencia médica y cursa con cuadro gripal seguido de erupción dolorosa de color rojo o morado que se expande y forma ampollas. Luego, la capa superior de la piel afectada se muere, se desprende y después se regenera. El síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET) también constituye una urgencia médica y es una enfermedad exfoliativa de la piel con separación dermoepidérmica y necrosis de queratocitos y puede afectar a la totalidad de la superficie cutánea corporal y a diferentes mucosas. Menos comunes son los cuadros de vasculitis, hepatitis, nefritis intersticial o más rara aún la epilepsia (20). También puede producir casos de leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis (21). El alopurinol puede, además, producir reacciones alérgicas severas, sobre todo en personas con HLA-B58 (22) y presentar interacciones con otros fármacos. Por ejemplo, aumenta los efectos de la teofilina, warfarina, anticoagulantes cumarínicos y aumenta la frecuencia de erupción cutánea en pacientes tratados con ampicilina/amoxicilina. Debido a todas las RAM del alopurinol, en la década de los 80 muchos laboratorios

retiraron el AU de sus analíticas puesto que su trascendencia clínica no estaba clara y su tratamiento no resultó benigno.

El febuxostat es otro potente inhibidor no purínico de la XO y también de sus formas oxidada y reducida. Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente con una semivida de eliminación de 8 horas. Es metabolizado por el hígado y los metabolitos presentan circulación enterohepática y la excreción es renal. Aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2008 y US Food and Drug Administration (FAD) en 2009, su uso todavía es muy reducido probablemente por la menor literatura publicada y escasa experiencia clínica del facultativo. Se ha llevado a cabo un ensayo multicéntrico, doble ciego de no inferioridad en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular, los cuales fueron asignados aleatoriamente para recibir alopurinol o febuxostat y se estratificaron según la función renal. Un total de 6190 pacientes fueron aleatorizados y seguidos durante una media de 32 meses. El tratamiento se suspendió prematuramente en el 56,6% de los pacientes y el 45% no completó todas las visitas. En la variable compuesta principal se produjeron eventos en tasa similar en el grupo del febuxostat y en el grupo del alopurinol (10,8% y 10,4% de los pacientes, respectivamente, en un periodo medio de 32 meses; $p = 0,002$ para la no inferioridad). La mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa fueron más altas en el grupo tratado con febuxostat que en el grupo del alopurinol. Este estudio concluyó que en pacientes con gota y enfermedades cardiovasculares coexistentes, el

febuxostat no era inferior al alopurinol con respecto a las tasas de RAM, pero la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad cardiovascular fueron mayores con febuxostat que con alopurinol (23). Las RAM que puede presentar el febuxostat son crisis agudas de gota, cefalea, diarrea, náuseas, exantema, aumento de la creatinofosfoquinasa en sangre, anomalías en las pruebas de la función hepática y agranulocitosis. Su eficacia puede verse reducida por inductores potentes de la glucuronidación como por ejemplo la ezetimiba. La glucuronidación es la conversión de compuestos químicos en glucurónidos. Actualmente en su ficha técnica no se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva, en situaciones con producción de urato incrementada (tumor maligno y su tratamiento por riesgo de lisis celular, síndrome de Lesch-Nyhan), con un órgano trasplantado o en niños.

El probenecid es un fármaco uricosúrico filtrado a nivel del glomérulo renal y luego secretado en el túbulo contorneado proximal para finalmente ser reabsorbido a nivel del túbulo contorneado distal. También puede inhibir por completo la excreción renal de ciertas drogas, aumentando su concentración sanguínea y prolongando su acción farmacológica. Durante la II Guerra Mundial, el probenecid se usaba en pacientes que estaban en tratamiento con penicilina para poder prolongar las dosis del antibiótico (24).

La benzbromarona se mantiene comercializada como monofármaco uricosúrico bajo estrictas condiciones de uso debido a su hepatotoxicidad. Estas condiciones son las siguientes:

- Pacientes con gota severa en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia.
- Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min.
- Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.

Otro fármaco uricosúrico de comercialización más reciente es el lesinurad. El lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción del AU, aprobado en combinación con un inhibidor de XO en pacientes que no han alcanzado los niveles de urato sérico deseados. En tres ensayos controlados con placebo de 12 meses de duración, el lesinurad en combinación con un inhibidor de la XO frente a un inhibidor de la XO con placebo, produjo elevación de la creatinina sérica. La insuficiencia renal leve, moderado y grave aumenta la concentración plasmática del fármaco y su capacidad hipouricemiante se ve disminuida en la insuficiencia renal moderada y grave (25).

1.7. Patologías relacionadas con la hiperuricemia asintomática

1.7.1 Hipertensión arterial (HTA)

La HTA es, probablemente, la patología cardiovascular más frecuente en el mundo, especialmente en los países desarrollados (26). Definida recientemente por la Asociación Americana del Corazón (AHA) y por el Colegio Americano de cardiología (ACC), ambos de EE. UU, como TAS superior a 120 mmHg y/o TAD superior a 80 mmHg (27). Definida a la perfección por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como actividad letal, silenciosa e invisible, es la causa más frecuente de cardiopatía isquémica y ERC, entre otras enfermedades. Conforme la población envejece y aumenta la obesidad, el número de personas con HTA es mayor. Su estudio etiológico es imprescindible para excluir otras enfermedades que puedan condicionar su aparición y que puedan ser total o parcialmente reversibles como, por ejemplo:

- Causas renales: Parenquimatosas (glomerulonefritis aguda, nefritis crónica, poliquistosis renal, nefropatía diabética, hidronefrosis), renovasculares (estenosis de la arteria renal, isquemia renal), tumores productores de renina, tubulopatías (síndrome de Liddle, síndrome de Gordon).
- Causas endocrinas: Acromegalia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, hiperaldosteronismo, tumores secretores

de cortisol o síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congénita, feocromocitoma, paragangliomas o tumores cromafines extraadrenales, tumores carcinoides, obesidad.

- Causas neurológicas: Aumento de la presión intracraneal, síndrome de apnea del sueño, cuadriplejía, porfiria aguda, disautonomía familiar, envenenamiento por plomo, síndrome de Guillain-Barré.
- Causas vasculares: Coartación de la aorta o aortitis, aumento del volumen intravascular, rigidez arterial.
- Causas cardíacas: Aumento del volumen cardíaco efectivo (insuficiencia valvular aórtica, fístula arteriovenosa (FAV), ductus arterioso patente, tirotoxicosis, enfermedad de Paget, Beriberi).
- Otras causas: Edad, sexo, raza, sedentarismo, alcohol, nicotina, drogas por vía parenteral, fármacos, comida con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), comida con tiramina.

Su detección temprana es necesaria para evitar daño orgánico. La HTA se asocia con rigidez vascular y es más prevalente en pacientes con otras patologías como la dislipemia, aterosclerosis, DM y ERC. El aumento de PA produce daño endotelial con aumento de adherencia leucocitaria, mayor permeabilidad con paso de lipoproteínas y proliferación de las células del músculo liso en la íntima. Todo ello genera un aumento de matriz y acumulación de macrófagos a nivel intimal que, junto con la hiperlipidemia, favorece la formación temprana de la placa aterosclerótica. En dichos

pacientes, la HTA y el resto de las enfermedades cardiovasculares pueden presentar un efecto sinérgico sobre el sistema circulatorio.

La relación entre HTA y AU es objeto de discusión científica desde hace más de una década. Kanbay y sus colaboradores trataron 48 sujetos hiperuricémicos con 300 mg de alopurinol al día durante 3 meses y objetivaron una reducción de la TAS y TAD (28). En 2011 se publicó un ensayo clínico aleatorizado con personas sin riesgo cardiovascular ni artritis gotosa, donde se comparaban sujetos hiperuricémicos tratados con alopurinol 300 mg al día con sujetos hiperuricémicos y normouricémicos tratados con placebo. En este estudio se observó una mejoría de cifras de TA, disminución de proteína C reactiva (PCR) y aumento de la dilatación vascular mediada por el flujo en los sujetos con hiperuricemia y tratados con alopurinol (29). Otros estudios, por el contrario, no encontraron efecto antihipertensivo en el tratamiento con alopurinol (dosis de 150 mg al día durante 8 semanas) en individuos previamente aleatorizados a perindopril (IECA de acción prolongada en el tiempo) o hidroclorotiazida (diurético de tipo tiazida que actúa inhibiendo los cotransportadores de sodio/cloro en el túbulo contorneado distal renal) (30).

Existe una amplia evidencia científica sobre el papel del AU en la patogénesis de la HTA en niños y adolescentes, aunque muy pocos son los estudios aleatorizados y controlados que la componen. Daniel Feig (31) realizó un estudio cruzado con adolescentes

hipertensos, a quienes trató con alopurinol 200 mg al día y placebo durante 8 semanas siendo los resultados satisfactorios. Mostró una caída de TAS y TAD en 7 y 5 mmHg respectivamente, durante el tratamiento con alopurinol en comparación con placebo. El mismo autor, en 2012, propuso un modelo bifásico para explicar la HTA secundaria a hiperuricemia en adolescentes (32). La primera fase se caracterizaría por vasoconstricción mediada por un aumento de renina y disminución de óxido nítrico (ON) tratándose de una HTA reversible, sodio-resistente. Mientras que en la segunda fase ya existiría un engrosamiento de la capa muscular del vaso sanguíneo mediado por el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y por la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1). El PDGF es un factor de crecimiento o proteína que regula el crecimiento celular y la división celular y juega un rol importante en la angiogénesis. La MCP-1 es una citoquina/citocina con actividad quimioatrayente cuya función está relacionada fundamentalmente con el tránsito de células del sistema inmune. Este engrosamiento vascular sería el causante de que la HTA, ya independiente de los valores de AU, fuera irreversible y sodio-sensible. El mismo grupo de autores realizó nuevamente otro estudio observando descenso de la TA en adolescentes tratados con inhibidores de la XO. Cabe destacar que la media del índice de masa corporal (IMC) de la muestra de adolescentes fue de 36,6 kg/m² (33), pudiendo estar la hiperuricemia relacionada, no solamente con la TA, sino también con el alto IMC. De hecho, una explicación fisiopatológica sobre el síndrome metabólico secundario a la hiperuricemia es el posible

efecto del AU sobre el adipocito y endotelio vascular, generando una resistencia a la insulina (34)(35).

Por el contrario, los ensayos realizados en adultos muestran resultados no concluyentes del papel del AU como factor causal de la enfermedad. El estudio LIFE (36) se realizó para comparar mejoría de parámetros de hemodinámica cardíaca según tratamiento con atenolol o losartán. El atenolol es un betabloqueante cardioselectivo mientras que el losartán es un antagonista de la angiotensina tipo II (ARA-II) que actúa a nivel cardíaco y periférico, y presenta efecto uricosúrico a nivel renal. Fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego a 4 años de seguimiento en sujetos con riesgo cardiovascular. Una de las conclusiones a las que llegaron era que en el grupo del losartán hubo una mejoría clara y significativa de las resistencias periféricas y se pensó que podía ser secundario al efecto uricosúrico del losartán, sin llegar a ser un objetivo primario del trabajo. Otro estudio fue el SURPHER (37), en el que observaron mejoría de parámetros inflamatorios en pacientes con hiperuricemia (definida en el estudio como urato sérico mayor de 5 mg/dl en hombres y 4 mg/dl en mujeres) con HTA leve sin ERC y en tratamiento con alopurinol 300 mg/día. Ambos estudios se realizaron en personas con riesgo cardiovascular. El papel del AU también se ha estudiado en población con bajo riesgo cardiovascular con resultados dudosos (34, 35).

El sistema RAA presenta un papel clave en la patogénesis de la HTA. La angiotensina posee conocidos efectos proinflamatorios y promueve la remodelación, apoptosis y fibrosis celular. Un estudio publicado en 2004 evidenció que la existencia de niveles altos de urato sérico se relacionaba con menor función renal residual (FRR) y menor respuesta a la infusión de angiotensina II con una hiperactividad basal del eje RAA (38). En 2007 un estudio controlado con placebo y alopurinol, observó un empeoramiento de parámetros clínicos y aumento de factor de crecimiento tumoral (TGF β 1) en orina tras retirada de alopurinol (39). En 2017, el estudio de Claran J.McMullan y sus colaboradores (40) demostró que no había efecto sobre el eje RAA mediante la reducción del AU tanto con alopurinol como con probenecid en tratamiento durante 8 semanas en adultos.

1.7.2 Microalbuminuria

La microalbuminuria (MAU) es definida como la presencia de cantidades pequeñas, pero no fisiológicas, entre 30-299 mg/g de albúmina en orina de 24 horas o bien relacionándola con la creatinina en orina de la primera micción. Su presencia es un marcador de daño endotelial en un tejido microvascularizado como es el glomérulo, así como factor de toxicidad a nivel tubular. Su importancia clínica se basa en que permite la detección precoz de daño renal y su futura progresión a ERC. De esta manera, en un estudio prospectivo de cohortes derivado de sujetos que participaron en el

estudio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease) (41), la MAU en ausencia de antecedentes de enfermedad cardiovascular, HTA y DM, se asociaba con una mayor incidencia de HTA, DM, eventos cardiovasculares y mortalidad. Un metaanálisis publicado en 2015 (42) concluía que la MAU era un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular y mortalidad sobre todo en mujeres. Por tanto, la MAU podría ser un marcador sistémico de sufrimiento endotelial y, por consiguiente, uno de los factores más precoces de desarrollo de aterosclerosis.

Para encontrar la relación entre hiperuricemia y MAU hemos de remontarnos a estudios realizados en el siglo XIX en pacientes con y sin HTA, siendo los resultados no concluyentes. Un estudio observacional y transversal con un total de 6771 personas sin antecedentes cardiovasculares, objetivó que los niveles de AU y MAU eran mayores en pacientes con pre-hipertensión (TAS entre 120-140mmHg o TAD entre 80-90mmHg) que en pacientes normotensos (43). Otros estudios más recientes señalan al AU y a la MAU como marcadores, pero no como agentes de patología cardiovascular (42). Sin embargo, un estudio coreano prospectivo observó una relación significativa entre los niveles de hiperuricemia y desarrollo de MAU en varones (44).

1.7.3 Enfermedad renal crónica

La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal (45).

La gravedad de la ERC se clasificó en 2002 en 5 estadios en función del FG (KDOQI 2002):

- **Estadio 1:** Filtrado glomerular mayor o igual a $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (normal o elevado), acompañado de lesión estructural renal.
- **Estadio 2:** Filtrado glomerular entre 60 y $89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (descenso leve).
- **Estadio 3:** Filtrado glomerular entre 30 y $59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.
- **Estadio 4:** Filtrado glomerular entre 15 y $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (descenso severo).
- **Estadio 5:** Filtrado glomerular por debajo de $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (fallo renal).

En 2005, el grupo KDIGO añadió dos categorías complementarias: la T en cualquier estadio, si el paciente era portador de un trasplante renal funcionante y la D, en estadio 5, si el paciente recibía tratamiento dialítico (Levey 2005).

Más tarde, las guías NICE en 2008 propusieron dividir el estadio 3 en dos subestadios:

- 3a: Filtrado glomerular entre 45 y 59 ml/min/1,73 m²
- 3b: Entre 30 y 44 ml/min/1,73 m²

En la última revisión del grupo KDIGO se modificó la nomenclatura y se empezó a hablar de grados o categorías en lugar de estadios. Todos los grados descritos se clasificarían a su vez, dependiendo de la presencia de albuminuria, en (KDIGO 2012):

- A1: Albuminuria menor de 30 mg/día.
- A2: Albuminuria entre 30 y 300 mg/día.
- A3: Albuminuria > 300 mg/día.

Los autores establecieron una clasificación de riesgo cardiovascular (*Figura 2*) para predecir la progresión de la enfermedad renal.

Pronóstico de ERC según las categorías de FG Albuminuria: KDIGO 2012

			Categorías de albuminuria Persistente			
			Descripción y Rango			
			A1	A2	A3	
			Incremento de normal a ligero	Incremento moderado	Incremento severo	
			<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol	
Categorías de FG (ml/min/1,73 m ²) Descripción y Rango	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Descenso ligero	60-89			
	G3a	Descenso ligero-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-severo	30-44			
	G4	Descenso Severo	15-29			
	G5	Fallo Renal	<15			

Figura 2. Pronóstico de la enfermedad renal crónica en función de las categorías del FG y la albuminuria.

Verde: Riesgo muy bajo de progresión si no existen otros marcadores de enfermedad renal. Amarillo: Riesgo moderado. Naranja: Riesgo elevado. Rojo: Riesgo muy elevado de desarrollar fallo renal (KDIGO-2012). Abreviaturas: FG (filtrado glomerular), G (grado), A (albuminuria).

La ERC se caracteriza por su alto riesgo cardiovascular, principalmente secundario al efecto nocivo tisular y vascular de las toxinas urémicas. Se define toxina urémica toda aquella sustancia acumulada en el organismo como resultado de la disminución del FG. En este sentido se considera que las principales toxinas urémicas son: la urea, la metilguanidina y otras guanidinas, el sulfato de indoxilo, el ácido hipúrico (46), (47), ciertos péptidos (48), la hormona paratiroidea (PTH), la β -2-microglobulina, las poliaminas (49), las purinas, los fenoles e índoles, los fosfatos, los ácidos urofránicos (50), la xantina e hipoxantina, los oligoelementos, la dimetilarginina (51), los oxalatos (52), la glomerulopresina (53), el ON y la homocisteína. En general, se acepta que la urea no es en realidad tóxica, solamente a concentraciones más elevadas de las que normalmente se encuentra en los pacientes con ERC. Estudios multicéntricos dentro del programa del National Cooperative Dialysis Study (NCDS) mostraron una correlación directa entre la cinética de la urea y la morbilidad de los pacientes en hemodiálisis crónica (54)(55). La creatinina es un producto del metabolismo muscular y además es precursora de ciertos compuestos tóxicos como la metilguanidina. A día de hoy, no se ha demostrado un efecto tóxico propio de la creatinina y, de hecho, algunos estudios observaron una asociación inversamente proporcional entre la mortalidad y morbilidad de los pacientes en programa de diálisis y niveles de creatinina prediálisis (56). La metilguanidina y el ácido guanidinosuccínico se encuentran elevados en el suero de los pacientes con disfunción renal a niveles que son tóxicos in vitro (57) (58). Entre

otros efectos tóxicos, el ácido guanidinosuccínico inhibe la producción del calcitriol (59) implicado en el metabolismo fosfocálcico en la ERC y el sulfato de indoxilo desempeña un papel importante en la disminución de la unión de los medicamentos a las proteínas y en la alteración del transporte celular de los ácidos orgánicos (60). Existen evidencias fisiológicas y moleculares que avalan el concepto de que la PTH ejerce su efecto sobre casi todos los órganos (60) y origina un aumento de la concentración intracelular de calcio (56), una modificación de la permeabilidad, de la integridad y de la renovación de los fosfolípidos de las membranas celulares (61), una estimulación de la producción del AMPc (46), calcificaciones en los tejidos blandos al aumentar el producto fosfocálcico (47) y aumento del catabolismo proteico (62). La β -2-microglobulina se deposita selectivamente en los tejidos osteoarticulares y conduce a la destrucción del hueso y las articulaciones. La xantina y la hipoxantina (precursores del AU) contribuyen a la pérdida del apetito y del peso en el paciente, y se ha demostrado que las purinas (precursores del AU) participan en la alteración de la producción y del metabolismo del calcitriol (60) (63). El ácido fenólico puede inhibir varios sistemas enzimáticos en el metabolismo cerebral, participa en las alteraciones de la agregación plaquetaria de la uremia y finalmente inhibe la producción de radicales de oxígeno liberados por los leucocitos (60) (64). El fósforo también constituye una toxina urémica y elevado en sangre puede causar prurito e hiperparatiroidismo (65). Entre los oligoelementos que se pueden detectar en la ERC el más conocido es el aluminio, el cual puede originar

encefalopatía alumínica y osteomalacia al competir con el calcio en la matriz ósea (65). El ON es uno de los responsables de la tendencia a la hipotensión durante la diálisis y de la tendencia al sangrado de los pacientes urémicos o con insuficiencia renal mal controlada (66). La homocisteína es un ácido aminado que se forma durante el metabolismo de la metionina y sus niveles están muy aumentados en el curso de la ERC (67). La homocisteína posee propiedades aterogénicas y protrombóticas debido a un efecto directo sobre las células endoteliales o bien por estimulación del crecimiento de las células vasculares lisas (68)(69). De hecho, su alta concentración plasmática en la ERC es una de las principales causas de la elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con ERC.

La causa más frecuente de ERC es la DM, seguida de HTA (70). Los mecanismos que se han postulado para explicar la posible ERC secundaria a hiperuricemia son la glomeruloesclerosis, arteriopatía y fibrosis intersticial. La arteriopatía glomerular más característica de la hiperuricemia sería la vasoconstricción de la arteria aferente con posterior pérdida de la autorregulación e HTA glomerular. En 2008, Sánchez y sus colaboradores (71), publicaron un ensayo clínico en el que estudiaban los efectos del febuxostat en ratas con hiperuricemia. Se comprobó que el febuxostat producía una reducción de niveles de AU (reducción del 53% a las 4 semanas) y ello presentaba correlación positiva con cifras de TAS

($r=0,46$, $p=0,04$), cifras de TAM ($r=0,65$, $p=0,04$) y con la presión glomerular ($r=0.74$, $p=0.0005$) a las 8 semanas.

La controversia en la relación entre ERC y AUS se debe a que este último aumenta con el compromiso del flujo plasmático renal en proporción al daño renal, a pesar de una mayor excreción a través del tubo digestivo (72), y se elimina en la diálisis considerándose como un marcador de gravedad y no factor causal de daño renal. Ferris y sus colaboradores (73) señalaron que la concentración de urato sérico en pacientes con ERC dependía inequívocamente de las alteraciones hemodinámicas renales. El estudio fue llevado a cabo en voluntarios sanos con infusión de angiotensina II o norepinefrina para aumentar la TAD en 20 mmHg. El flujo plasmático renal se midió con ácido paraaminohipúrico y el FG con inulina. Observaron que la hiperuricemia coincidía con el aumento de TA, con menor FG y menor flujo plasmático. Por consiguiente, la discontinuidad del tratamiento se traducía en una mejoría de la hemodinámica renal y la normalización de la uricemia. Otros trabajos muestran la presencia de fibrosis intersticial independientemente de los depósitos de cristales de urato, hipertensión glomerular y daño microvascular en riñones murinos con hiperuricemia leve (74).

La literatura publicada en la última década sobre la hiperuricemia como posible toxina urémica y factor de riesgo de progresión de ERC es extensa. Hay estudios que señalan la hiperuricemia como factor de progresión de ERC en hemodiálisis pero sólo en mujeres

(75). Actualmente, existe una mayor tendencia a tratar la hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC e HTA probablemente tras la publicación de estudios como el de la Dra. Goicoechea y su equipo realizado en 2010 (76). Se trata de un ensayo prospectivo aleatorizado con un seguimiento a 20 meses de 113 pacientes con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (MDRD-4) y con una media de urato sérico de $7,5 \text{ mg/dl}$. Observaron que la caída de FG era de $3,3 \pm 1,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo control y de $1,3 \pm 1,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo en tratamiento con alopurinol, tras 24 meses ($p= 0,018$). Otro estudio caso-control concluyó que los pacientes en tratamiento con alopurinol presentaban un FG 11 ml/min mayor en comparación con los pacientes no tratados con el inhibidor de la XO y que los pacientes con mayor enlentecimiento de la progresión a ERC eran aquellos que habían iniciado tratamiento con mejor función renal inicial (77). Un estudio reciente prospectivo de 3885 pacientes con ERC estadios 2-4 concluyó que el urato sérico sí que era un factor de riesgo independiente y nombró por primera vez, a nivel clínico, su posible efecto paradójico de curva J (78).

En los pacientes trasplantados con riñón funcional, la hiperuricemia es muy común (79). Los factores de riesgo que se asocian a mayores niveles de AU en trasplantados renales incluyen: la reducción del FG, el uso de diuréticos, sexo masculino, el tiempo en diálisis antes del trasplante renal, donantes subóptimos (80), terapia con inhibidores de la calcineurina (CNI), aterosclerosis del donante, síndrome metabólico, infección por citomegalovirus (CMV) y la

presencia de hiperuricemia previa al trasplante renal. La hiperuricemia secundaria a los CNI es la más prevalente y conocida dentro de la población de trasplantados renales, y se debe a un aumento en la reabsorción tubular de urato y descenso del FG debido a su efecto vasoconstrictor sobre la arteriola aferente. Kristen A. Amstront y su equipo observaron que la hiperuricemia era prevalente en pacientes portadores de injerto renal funcionante y que existía una relación entre las dosis de ciclosporina y el urato sérico, así como con la función del injerto renal tras dos años de seguimiento. En cambio, esta relación no fue significativa con el tacrolimus, azatioprina ni ácido micofenólico (81). Cabe destacar que dentro de los inmunosupresores se ha descrito un posible efecto protector sobre el endotelio del ácido micofenólico y de los glucocorticoides, que, aunque pueden empeorar la función endotelial en condiciones fisiológicas, también pueden mejorarla en presencia de inflamación (82)(83). En 2017 un estudio multicéntrico coreano reunió 2620 pacientes trasplantados de riñón y los dividió en hiperuricémicos y normouricémicos a los tres meses de la cirugía. En este estudio, la hiperuricemia se definió como urato sérico > 7 mg/dl en hombres y urato sérico > 6 mg/dl en mujeres o cualquier valor de urato sérico en pacientes en tratamiento con fármacos hipouricemiantes. El seguimiento fue de 5 años y observaron que la hiperuricemia era factor independiente de pérdida del injerto renal (OR 1,65 p=0,010). Por el contrario, no vieron relación entre uricemia con eventos cardiovasculares y supervivencia del paciente (84). En 2018 se publicó un estudio observacional prospectivo de 345 pacientes

trasplantados renales con un seguimiento medio de 9,4 años (85). Un 46% presentaron hiperuricemia (definida como urato sérico > 7 mg/dl en hombres y urato sérico > 6 mg/dl en mujeres o por el uso de alopurinol). Los pacientes con peor función renal (FG < 50 ml/min) y un 58% de pacientes con donantes añosos (> 55 años) presentaban hiperuricemia. En cambio, en el análisis multivariante no encontraron relación entre el urato sérico y la supervivencia del injerto renal. Tampoco se vieron más eventos cardiovasculares o mortalidad de causa cardíaca en el grupo con mayor AU. Otro trabajo no encontró relación significativa entre la creatinina sérica de 131 trasplantados renales y niveles de urato sérico > 14 mg/dl o < 8 mg/dl (86). En cambio, en otro estudio investigaron 307 injertos renales con un seguimiento de 4,3 años y observaron que la hiperuricemia (OR 1,69 p=0.047) estaba relacionada con la aparición de nuevos eventos cardiovasculares y peor función del injerto renal (87). Gerhardt y su equipo confirmaron que la supervivencia del injerto renal a 2, 4 y 5 años de seguimiento era significativamente menor en pacientes hiperuricémicos (92,2%, 70,6% y 68,8% vs 98,1%, 85,6% y 83,3%) (88).

El posible papel del eje RAA sobre la función renal y el papel del losartán como uricosúrico ha sido también estudiado en personas con trasplante renal. Shmidt y sus colaboradores realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado en 13 pacientes con injerto renal funcionante, sin resultados clínicamente relevantes (89). Un estudio en 2014 comparó pacientes trasplantados con diagnóstico de

gota y tratados con alopurinol frente a pacientes asintomáticos no tratados con alopurinol. Al año de seguimiento, los pacientes en tratamiento con alopurinol presentaban mejor FG, en cambio no hubo diferencias de TA ni de supervivencia entre ambos grupos (90). En 2017, un estudio retrospectivo de 141 personas con trasplante renal investigó los posibles factores de riesgo relacionados con la hiperuricemia y los efectos de la hiperuricemia sobre la supervivencia del injerto renal, eventos cardiovasculares y mortalidad de los pacientes. En dicho estudio, no observaron diferencias en la supervivencia del injerto renal ni en la supervivencia del paciente trasplantado según niveles de uricemia (91). Hay trabajos que también hablan de un posible efecto J del AU sobre la función renal del riñón trasplantado (92).

Por tanto, hasta ahora, es escasa la evidencia y baja la calidad científica (muestra insuficiente, baja potencia, variables clínicas inespecíficas) que disponemos para conocer el papel de la hiperuricemia asintomática como marcador de riesgo cardiovascular o agente patogénico sobre la ERC y sobre el injerto renal funcionante (93). En la actual práctica clínica, las personas con hiperuricemia asintomática y ERC no reciben tratamiento hasta que los niveles superan al menos 13 mg/dl en hombres y 10 mg/dl en mujeres, niveles poco frecuentes y a partir de los cuales se desconoce su efecto nefrotóxico (94). Sin embargo, la gota tofácea se ha convertido en un problema menos frecuente, y la ERC es relativamente más frecuente a lo largo del tiempo en pacientes con gota y podría

reflejar las consecuencias de la hiperuricemia crónica no relacionada con la deposición de cristales (10).

1.7.4 Diabetes mellitus y síndrome metabólico

La DM constituye uno de los principales problemas de salud del siglo XXI, afectando a más de 387 millones de personas (95). Aproximadamente el 40% de pacientes con diabetes de cualquier tipo desarrollan enfermedad diabética renal caracterizada por deterioro de la función renal y/o albuminuria, siendo la causa actual más frecuente de ERC, como ya hemos comentado (70). Además de los factores de riesgo tradicionales como la hiperglucemia y la TA, también existen otros factores como la predisposición genética (96).

La diabetes de novo postrasplante (NODAT) es una de las complicaciones metabólicas que ocurre después del trasplante de un órgano sólido, y se define como la aparición de diabetes según los criterios vigentes establecidos por la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Estos criterios son la presencia de glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl, hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ o bien una prueba de tolerancia a la glucosa oral estándar (OGTT) positiva con glucosa ≥ 200 mg/dl transcurrida 1 hora o ≥ 140 mg/dl a las 2 horas. Los factores de riesgo para el desarrollo de NODAT son los mismos que los factores de riesgo de DM para la población general, a los cuales se les suma la toxicidad por CNI. Un mejor conocimiento de estos factores de riesgo susceptibles de ser modificados sería

interesante para prevenir la nefropatía diabética y la NODAT en el trasplante renal.

La hiperuricemia es muy prevalente en la población con ERC como ya hemos visto y en algunos estudios aparece como factor predictivo independiente del desarrollo de DM tipo 2 y de eventos cardiovasculares (97)(98)(99). Un estudio de 13964 sujetos con FG > 60 ml/min/1,73 m² sin albuminuria seguidos durante 4 años encontró que las personas con niveles más altos de urato sérico ($7,1 \pm 2,2$ mg/dl) tenían mayor riesgo de ERC con albuminuria (OR 1,5) o sin albuminuria (OR 2,6) (100). Esta fuerte asociación entre hiperuricemia y ERC sin albuminuria recuerda a las conclusiones del estudio RIACE (Importancia clínica de la insuficiencia renal no albuminúrica en la diabetes tipo 2.), un estudio multicéntrico italiano de insuficiencia renal y eventos cardiovasculares. Este estudio observó la presencia de características clínicas diferentes entre los pacientes con DM tipo 2 e insuficiencia renal no albuminúrica y albuminúrica. Los autores del estudio sugirieron que la insuficiencia renal no albuminúrica en pacientes con DM tipo 2 fuese causada por una macroangiopatía renal subyacente, y no tanto por microangiopatía, estando este fenotipo asociado con una carga significativa de enfermedad cardiovascular. Aunque el estudio presenta limitaciones, la realidad es que abría una puerta al tratamiento de la hiperuricemia asintomática como prevención primaria de ERC en pacientes con DM tipo 2. Otro estudio llevado a cabo por Zoppini y sus colaboradores (101) muestra también relación entre la

progresión de ERC y niveles de AU aunque, en este último, una proporción significativa de pacientes ya mostraba una excreción anómala de albúmina en orina al inicio del estudio.

El síndrome metabólico es la presencia de HTA, intolerancia a hidratos de carbono, niveles altos de triglicéridos (TG) y bajos de colesterol HDL con sobrepeso/obesidad, siendo todo ello factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares.

La hiperuricemia en el síndrome metabólico se ha relacionado con la hiperinsulinemia, ya que la insulina disminuye la excreción renal de AU (102). Hay estudios, la mayoría de los cuáles en animales, que sugieren que el AU pueda tener un papel en la resistencia a la insulina (34)(35)(103)(104). La hiperuricemia muchas veces precede al desarrollo de hiperinsulinemia (8)(105), obesidad (106) y diabetes (107)(108). La hiperuricemia incluso se puede presentar en la población con síndrome metabólico sin obesidad o sobrepeso (109). Para poder explicar la presencia de hiperuricemia y síndrome metabólico con IMC en rango, se han postulado dos mecanismos diferentes. El primero estaría relacionado con el descenso de captación de glucosa por parte del músculo esquelético por un déficit en el flujo sanguíneo mediado por la liberación de ON (110). La hiperuricemia sería la causante de la disfunción endotelial que provocaría este descenso en la síntesis de ON. El segundo mecanismo estaría relacionado con la actividad de la enzima XOR en los adipocitos (103).

De hecho, los ratones con bloqueo genético de la XOR tienen sólo la mitad de masa de adipocitos (111). Otro mecanismo emergente, ya comentado previamente, y que explica la aparición de síndrome metabólico en adultos sanos es la ingesta excesiva de fructosa. La fructosa presenta un metabolismo diferente a la glucosa y, a diferencia de esta, la fosforilación de la fructosa está pobremente regulada y el agotamiento del ATP conlleva la producción de mediadores inflamatorios. La descomposición de los nucleótidos de adenina del ATP produce un aumento transitorio en el AUS y también intracelular (98)(99)(100). La ingesta de fructosa en la dieta americana puede ascender hasta los 110 gr al día entre azúcares añadidos y los siropes con alto contenido en fructosa (115). La habilidad de la fructosa para aumentar la TA en humanos fue mostrada en un estudio en el cual se observó un aumento marcado de TA tras una hora de la ingestión (116).

2. Endotelio vascular y disfunción endotelial

El endotelio es una delgada capa de células continuas que delimitan todo el sistema circulatorio. A pesar de sus dimensiones microscópicas (0,5 – 1 micra de anchura) tiene múltiples funciones y su estado fisiológico puede ser un factor crítico de patología vascular. Físicamente separa el compartimento intravascular del resto de tejidos y órganos del cuerpo y, biológicamente, esta interfase aporta funciones vitales como las siguientes:

- Funciona como una barrera permeable y selectiva de paso de macromoléculas o células sanguíneas al espacio intravascular
- Media el paso de señales conducidas por la sangre
- Presenta receptores en la superficie de las células endoteliales para citoquinas, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y otras hormonas

El endotelio normal se caracteriza por un fenotipo vasodilatador, tromborresistente y antiinflamatorio. Podríamos definirlo por tanto como un órgano con funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas (117). El endotelio es el primer dañado en el desarrollo del proceso arteriosclerótico y cuando se altera el equilibrio entre contracción y relajación, agregación y antiagregación, trombosis y fibrinólisis, proliferación y antiproliferación de células musculares lisas, puede dar lugar la disfunción endotelial.

La disfunción endotelial, por tanto, se caracteriza por un tono vasomotor alterado, cambios en el balance hemostático, aumento de la adhesión y trans migración de leucocitos, pérdida de la función de barrera y aumento de la apoptosis. La apoptosis de las células endoteliales genera a su vez una respuesta inflamatoria, favoreciendo la inducción paracrina de moléculas de adhesión, producción de especies reactivas de oxígeno y aumento de la actividad procoagulante.

La activación del endotelio conlleva la expresión/secreción de diversas sustancias como:

- Factores vasodilatadores como el NO, la prostaciclina (PGI₂) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio
- Factores vasoconstrictores como la endotelina, los tromboxanos y las prostaglandinas
- Sustancias moduladoras de crecimiento como los PDGF, el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), los factores quimiotácticos como la MCP-1, factor 1 de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1), endotelina 1, inhibidores del crecimiento como heparinoides (HPS), factor de crecimiento transformante (TGF)
- Moduladores de inflamación como las proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión celular (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes. Actualmente se conocen diversas CAM, que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la familia de las selectinas, como la E y la P,

denominadas así por su similitud estructural con las lectinas, y las proteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y las moléculas 1, 2 y 3 de adhesión intercelular (ICAM-1, 2 y 3). También libera citoquinas antiinflamatorias como la interleuquina 10 (IL-10) o proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6), interleuquina 8 (IL-8) o el factor alfa de necrosis tumoral (TNF α).

- Factores hemostáticos y trombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el activador del plasminógeno tisular (tPA) y la trombomodulina.

2.1 Selectinas

Las selectinas son receptores de adhesión que forman una familia de glucoproteínas integrales de la membrana con un dominio tipo lectina y dos o más dominios reguladores del complemento. Interactúan con las sialomucinas en el proceso de extravasación leucocitaria. Se han identificado tres miembros de la familia que, a través de su dominio lectina, se unen a oligosacáridos los cuales están usualmente conjugados con proteínas transmembrana. La P-selectina (CD62P) se expresa siempre y está almacenada en gránulos citoplasmáticos de plaquetas y células endoteliales. Participan en el proceso de adhesión, con afinidad baja, de los linfocitos circulantes por el torrente circulatorio. La E-selectina (CD62E) se

expresa de novo en células endoteliales como consecuencia de la inducción de la expresión del gen correspondiente durante la activación celular. Esta inducción es generalmente consecuencia del efecto de liposacáridos bacterianos o de citoquinas tales como IL1 o $TNF\alpha$. Ambas selectinas se han relacionado recientemente con el pronóstico de enfermedades como la pancreatitis aguda y el síndrome coronario agudo (118)(119).

2.2 VCAM-1

VCAM-1 es una sialoglicoproteína codificada por el gen VCAM1 localizado en el cromosoma 1, que está situada en la superficie celular. La proteína VCAM-1 media la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos al endotelio vascular. Por tanto, VCAM-1 liga monocitos y linfocitos T, el primer paso en la invasión de la pared vascular por células inflamatorias, a través de la inducción de la expresión del factor de transcripción NF- κ B, de una mayor transcripción génica de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y $TNF\alpha$ así como de una mayor estabilidad del ARN mensajero por ejemplo de la IL-4. Diferentes mediadores inflamatorios estimulan su producción y su acción es conjunta con ICAM en la migración de células hematopoyéticas a través del endotelio durante el proceso inflamatorio crónico (120). El bloqueo con anticuerpos de estas moléculas de adhesión reduce la migración de dichas células (121).

2.3 ICAM-1

ICAM-1 es una glicoproteína transmembrana codificada por el gen ICAM1 localizado en el cromosoma 19, situada en la superficie celular sobre todo de células endoteliales y células del sistema inmune. ICAM-1 posee un dominio extracelular amino-terminal, un único dominio transmembrana y un dominio citoplasmático carboxi-terminal. Esta proteína está continuamente presente en bajas concentraciones en las membranas de los leucocitos y las células endoteliales y aumenta tras una activación celular. Ello la diferencia de la ICAM-2, presente en leucocitos, plaquetas y endotelio. La ICAM-3 se detecta en la superficie de las células endoteliales y leucocitos y es la única molécula de esta familia expresada en neutrófilos. ICAM-1 puede ser inducido por la IL-1 y por el $TNF\alpha$ y cuando se activan los leucocitos se unen a las células endoteliales a través del ICAM-1 y luego transmigran a los tejidos (122). Por tanto, ICAM-1 juega un papel muy importante en la respuesta inflamatoria, no sólo a través del reclutamiento de leucocitos sino también en el aumento de la permeabilidad vascular (123).

2.4 Citoquinas

Las citoquinas constituyen un grupo de proteínas solubles de bajo peso molecular normalmente entre 15-30 kDa. Se han ido numerando a medida que se descubrían y algunas aún conservan su denominación original de acuerdo con la función biológica que

permitió su identificación, como es el caso del TNF (factor de necrosis tumoral), las monoquinas por su producción en los monocitos-macrófagos, pero como muchas son producidas por varios tipos celulares es más correcto agruparlas como citoquinas.

Su expresión está estrictamente regulada, siendo necesaria una activación celular para que se produzcan citoquinas en cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos. La mayoría de las citoquinas son secretadas al espacio extracelular. En general, son moléculas que poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, del orden de picogramos, mediante la unión a receptores de alta afinidad presentes en la superficie de la propia célula productora o en otros muy variados tipos celulares. Las citoquinas pueden tener efectos autocrinos, paracrinos o endocrinos y liberarse a la circulación sanguínea o linfática, ejerciendo su efecto en otros órganos y tejidos.

Actúan mediando interacciones entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas. Sus funciones son muy variadas dentro del sistema inmunitario, participando en la activación, diferenciación y maduración de células inmunitarias.

Presentan dos características funcionales, el pleiotropismo y la redundancia. El pleiotropismo es la capacidad de que una misma citoquina sea capaz de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares. La redundancia se debe a que varias

citoquinas pueden contribuir al desarrollo de la misma función en un determinado tipo celular. Así, la secreción de una citoquina puede estar inducida, potenciada o inhibida por otra citoquina que, a su vez, puede incrementar o inhibir la expresión de sus receptores.

Las citoquinas participan en el proceso arteriosclerótico actuando como mediadores de la infiltración y acumulación de células inflamatorias, facilitan la formación de células espumosas, intervienen en el recambio de colágeno y con ello en la fragilidad de la placa. Las citoquinas están implicadas también en la respuesta inflamatoria vascular crónica. Están presentes junto a sus receptores en el tejido ateromatoso y se relacionan con la regulación positiva de moléculas de adhesión, activación de macrófagos, y proliferación de células musculares lisas.

De todas las citoquinas, la interleuquina 10 (IL-10), también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citoquinas (CSIF sus siglas en inglés), es una citoquina con propiedades antiinflamatorias capaz de inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos. Ha sido demostrada su presencia en las placas ateroscleróticas humanas, observándose en estudios experimentales que niveles bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables. Junto con la IL-1 es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda por el hígado, como la

PCR o el fibrinógeno. Además, se ha observado que promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas. También puede aumentar la producción de IL-2, el desarrollo de los precursores hematopoyéticos y actuar como un factor de activación de células T.

Otra citoquina inflamatoria es el TNF α que fue descrito inicialmente por su capacidad de causar necrosis en algunos tumores. Es una hormona glucopeptídica formada por 185 aminoácidos, que procede de un propéptido formado por 212 aminoácidos. El TNF α es producido por células endoteliales, adipocitos y fundamentalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a antígenos bacterianos, tales como el lipopolisacárido, siendo esta citoquina el principal responsable del shock séptico asociado a bacteriemias. También puede ser producido por células T y B, células natural killer (NK), fibroblastos y mastocitos.

El TNF α induce la expresión de moléculas de adhesión y estimula la producción de IL-8 por células del endotelio vascular, lo que contribuye a la extravasación de linfocitos, neutrófilos y monocitos. El TNF α provoca la secreción de IL-6 por las células espumosas y células musculares lisas presentes en la lesión arteriosclerótica. La síntesis de TNF α en el tejido adiposo junto con otras citoquinas como IL-6, IL-1 β , IL-8, que son proinflamatorias, promueve la atracción de macrófagos que a su vez secretan más citoquinas y proteínas inflamatorias en hígado y músculo, estableciéndose una

inflamación de bajo grado. De hecho, se ha relacionado la dislipemia y resistencia a la insulina en pacientes con niveles elevados de TNF α (124).

2.5 PCR y CD40

Otras proteínas importantes en la inflamación pero que no son sintetizadas por el endotelio son la proteína C reactiva (PCR) y la proteína del grupo de determinantes de clasificación 40 (CD40).

La PCR es una proteína inflamatoria reactante de fase aguda relacionada con el proceso inflamatorio y marcador muy potente de riesgo cardiovascular. Diferentes citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-1, TNF α inducen la producción de PCR por el hígado y a su vez la PCR estimula la expresión de ICAM y VCAM en el endotelio y la opsonización, fagocitosis y producción de citoquinas (125). Aunque el papel exacto de la PCR *in vivo* se desconoce, diversos estudios sugieren que la PCR es un potente predictor de futuros sucesos cardiovasculares tanto en enfermos como en individuos aparentemente sanos (126).

Los límites establecidos son (127):

- < 1 mg/l riesgo bajo
- 1-3 mg/l riesgo medio
- >3 mg/l riesgo alto

El CD40 es una proteína coestimulante que se encuentra en las células presentadoras de antígeno y que se requiere para su activación. Como resultado, el macrófago expresa más receptores CD40 y TNF α en su superficie, lo que ayuda a aumentar el nivel de activación. Esta cascada tiene efectos específicos como la inducción de sustancias microbidas potentes en los macrófagos, que incluyen especies reactivas y ON, que conducen a la destrucción de la sustancia ingerida. La expresión de CD40 es diversa, constitutivamente por células dendríticas y macrófagos, aunque también puede hacerlo en células endoteliales, células del músculo liso, fibroblastos y células epiteliales.

2.6 Disfunción endotelial en enfermedad renal crónica (ERC)

En la ERC existe una disfunción endotelial siendo la razón principal la menor biodisponibilidad de ON (128), demostrada por una vasodilatación endotelio-dependiente disminuida (129). El ON ejerce importantes efectos vasoprotectores como es la vasodilatación (vía relajación de las células musculares lisas vasculares (CMLV)), inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria, inhibición de la proliferación de las CMLV, inhibición de la interacción de leucocitos con el endotelio y por tanto menor activación de CAM y efectos antioxidantes porque compensa los efectos del anión SOD (130). La disminución de ON induce la expresión de MCP-1, que recluta células mononucleares fagocitarias. En el subendotelio, estas

células se transforman en células espumosas cargadas de lípidos, lo que ocasiona la activación de la inflamación seguida de disfunción endotelial en la ERC. Este proceso es considerado uno de los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la estrecha relación entre la ERC y la enfermedad cardiovascular.

Otros factores implicados en la disfunción endotelial en la ERC son: el incremento de la edad de los pacientes con ERC, la enfermedad cardiovascular, la acumulación de dimetilargininas, como la dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la ON sintasa, péptidos vasoactivos como angiotensina II o endotelina-1 y endotelina-7, las alteraciones del metabolismo óseo-mineral (hiperfosforemia, déficit de vitamina D, aumento de factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), déficit de proteína klotho), la acumulación de otras toxinas urémicas ya comentadas, la resistencia a la insulina y la acumulación de productos de glicosilación avanzada (22).

La disfunción endotelial se asocia a rigidez vascular, lo que favorece el desarrollo de HVI (128). En varios estudios se ha observado una asociación entre disfunción endotelial y velocidad de la onda de pulso (un marcador de rigidez arterial), grosor íntima-media de las arterias carótidas o HVI en la ERC (57)(61).

En la ERC los mecanismos de reparación endotelial están disminuidos, lo que puede afectar a la integridad vascular. Hay una alteración de la actividad migratoria y una disminución de las células progenitoras endoteliales circulantes, lo que puede jugar un papel en el desarrollo de la aterosclerosis, así como en una neovascularización alterada.

A pesar de que factores de riesgo tradicionales estén relacionados con la disfunción endotelial, no son capaces de explicar completamente los cambios observados en los pacientes con ERC. La hiperuricemia ha sido señalada como un posible factor emergente de disfunción endotelial en los pacientes con ERC, pudiendo ser ello el nexo entre la enfermedad renal y su elevada prevalencia de enfermedades cardiovasculares (131). En 2004 se realizó un estudio en pacientes incidentes en hemodiálisis, de los cuáles hasta el 50% tenían hiperuricemia (132). El mayor interés de este trabajo radicó en su primera conclusión, en la que propusieron al urato sérico como un epifenómeno y marcador biológico de la disfunción endotelial, sin ser factor de riesgo. Otro estudio publicado en 2008 (99) mostraba mayor proliferación, senescencia y apoptosis celular en células endoteliales de vena umbilical humana con niveles de AU de 6-9 mg/dl, viéndose ello bloqueado por probenecid, enalapril y telmisartán. En 2012 (133) se publicó un estudio realizado en modelos murinos, los cuales se dividieron en 3 grupos; grupo control, grupo con nefrectomía de riñón derecho con isquemia izquierda y grupo con nefrectomía de riñón derecho con isquemia izquierda

más febuxostat. Se determinó actividad de XO y marcadores de daño endotelial. No hubo diferencias en los valores de AU entre ambos grupos con nefrectomía a las 4 horas. En cambio, a nivel histológico, los animales que recibían febuxostat presentaron menor injuria tubular e intersticial.

Son múltiples los estudios que muestran mejoría de disfunción endotelial tras administración de alopurinol (19)(83)(84). De acuerdo con ello, el alopurinol se ha postulado como tratamiento de la hiperuricemia asintomática en la ERC, infiriendo que la disfunción endotelial subyacente es un marcador temprano de daño vascular. También se ha estudiado el papel del alopurinol en la disfunción endotelial en la cardiopatía isquémica. Un ensayo clínico controlado con placebo mostró que altas dosis de alopurinol (300 mg al día) eran efectivas como tratamiento antianginoso en pacientes con cardiopatía isquémica estable (134). Los mismos autores en otro estudio, observaron que el tratamiento con alopurinol a dosis altas en pacientes con cardiopatía isquémica estable mejoraba los marcadores de daño endotelial (135).

Otros fármacos estudiados para la preservación endotelial han sido la vitamina D (119)(120), las estatinas (138)(139) antiagregantes (139), los anti-TNF α (140), el ácido acetilsalicílico (141) y la vitamina C (142). Un estudio transversal en 41 sujetos con ERC observó mejoría en los valores de microvesículas endoteliales (MVE) entre el grupo con estatina y antiagregante y el grupo sin

tratamiento ($p < 0,001$). Por otro lado, el tratamiento farmacológico no mostró diferencias en los niveles séricos de productos avanzados de oxidación de proteínas (AOPP) (139). La relación entre el déficit de vitamina D y la disfunción endotelial se ha reconocido en algunos estudios en población diabética (143), en individuos sanos (144), en población con lupus (145), en población con obesidad (146) o en población con artritis reumatoide (147).

2.7 Disfunción endotelial en trasplante renal

El endotelio del injerto renal es una diana de interacciones para células inflamatorias circulantes, citoquinas, anticuerpos y agentes farmacológicos. Múltiples factores de daño endotelial influyen en la evolución del injerto renal y del receptor del trasplante: edad, HTA, dislipemia, DM, obesidad o tabaquismo. La alta prevalencia de HTA tras el trasplante renal (>75%) se explica por la preexistencia de HTA, disfunción renal, riñones nativos presores y tratamiento inmunosupresor con CNI y esteroides. La hipercolesterolemia o aumento del colesterol total (CT) con leve aumento de triglicéridos (TG) es la dislipemia más frecuente en el trasplantado renal (60%) y los factores que influyen en su aparición son la dislipemia previa al trasplante, la obesidad, la aparición de proteinuria, la DM o el tratamiento con CNI (sobre todo ciclosporina), corticoides o rapamicina. La DM es relativamente más frecuente en aquellos enfermos obesos y/o los que reciben tratamiento con corticoides y tacrolimus. El tabaquismo incide de forma negativa al igual que en la

población general. Estos factores están ya presentes en la etapa previa de insuficiencia renal y diálisis, pero algunos de ellos se acentúan en el postrasplante debido al tratamiento inmunosupresor (148). En la mayoría de los estudios, el tratamiento inmunosupresor con CNI parece involucrado con la disfunción endotelial. Un estudio encontró una reducción de los niveles del factor Von Willebrand y P-selectina, empleados como marcadores de disfunción endotelial, en 15 trasplantados renales en cuyo régimen inmunosupresor se sustituyó la ciclosporina por micofenolato mofetilo (149). El fenómeno de isquemia-reperfusión que inevitablemente ocurre tras la cirugía, el tipo de donante, el tiempo de isquemia fría (intervalo de tiempo en horas transcurrido entre la perfusión del órgano con solución de preservación y el desclampaje arterial en el receptor), el tiempo de isquemia caliente (intervalo de tiempo en minutos desde el clampaje de los vasos renales y el enfriamiento del injerto con el líquido de preservación), el fracaso renal agudo, los episodios de rechazo con afectación de pequeños y/o grandes vasos, la presencia de aloinmunidad o incluso autoinmunidad y la infección por CMV pueden activar vías de degradación celular en el endotelio y se consideran factores no clásicos de disfunción endotelial en el paciente con trasplante renal.

Los riñones de donantes subóptimos son más susceptibles de padecer el fenómeno de isquemia-reperfusión. Tanto la edad como las enfermedades cardiovasculares en el donante (DM, HTA), favorecen la acumulación de células senescentes en el riñón. La

senescencia celular es el proceso iniciado como respuesta al estrés y daño ocurrido en una célula. Estas células no tienen capacidad replicativa pero producen citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 e IL-8. En modelos experimentales del fenómeno isquemia-reperusión, los capilares peritubulares se veían afectados durante el desclampaje (150). La disfunción endotelial por la inflamación y apoptosis celular provocaba una caída del flujo plasmático renal por afectación de la capacidad de vasodilatación de los pequeños vasos sanguíneos renales, una activación de la coagulación y formación de trombos dentro de los pequeños vasos sanguíneos (133)(134). De hecho, el fenómeno de isquemia-reperusión es una de las causas principales del retraso en la función del injerto renal (RFI).

Las dos vías de muerte celular programada más asociadas al fracaso renal agudo son la apoptosis y necroptosis. La apoptosis es una vía de destrucción o muerte celular programada provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente. La apoptosis tiene una función muy importante en los organismos, pues hace posible la destrucción de las células dañadas, evitando la aparición de enfermedades como el cáncer. El descubrimiento de la necroptosis mostró que las células pueden ejecutar la necrosis de manera programada y que la apoptosis no es siempre la forma preferida de muerte celular. Ambos procesos convergen en la activación de las

caspasas tipo 3. En el caso de la necroptosis, la célula se somete a un “suicidio celular” de forma independiente de la caspasa en presencia de virus inhibidores de caspasa para restringir la replicación del virus a través del receptor del $\text{TNF}\alpha$ (135)(136)(137). La activación de las caspasas tipo 3 pueden promover la disfunción endotelial a través de mediadores inflamatorios, síntesis de cuerpos apoptóticos y vesículas extracelulares (138)(139).

Los episodios de rechazo ocurren en un 15-20% de injertos renales (158). Los rechazos clásicamente se han clasificado según la inmunidad involucrada en celular agudo o humoral (mediado por anticuerpos) hiperagudo, agudo o crónico. La clasificación de Banff (159) representó el primer intento de formular un sistema de clasificación internacional, consensuado y estructurado para el diagnóstico y la categorización de la patología de la biopsia del injerto renal. El rechazo hiperagudo se produce por anticuerpos citotóxicos preformados y actualmente es infrecuente gracias a las pruebas de compatibilidad sanguínea pretrasplante. El rechazo mediado por células T (RMCT) es aquel rechazo mediado por linfocitos tipo T, puede afectar al espacio tubulointersticial renal y a los pequeños vasos renales, fenómenos conocidos como tubulitis y endarteritis respectivamente (160). Cada vez es mayor la evidencia que agrupa fenómenos de endarteritis con signos de inflamación microvascular (glomerulitis, capilaritis peritubular) y rechazo humoral o mediado por anticuerpos (RMAC). En efecto, el RMAC cuando se acompaña

de endarteritis conlleva peor pronóstico que la endarteritis mediada únicamente por la inmunidad celular (161).

Los autoanticuerpos pretrasplante como anticuerpos anti-perlecano/LG3 y anticuerpos anti receptor tipo 1 de ARA-II están asociados al fracaso renal agudo tras la cirugía del trasplante renal. Una posible hipótesis es que la isquemia-reperfusión crea condiciones permisivas para que los autoanticuerpos interactúen con sus objetivos antigénicos y conducen a un aumento del daño renal. La transferencia pasiva de anticuerpos anti-LG3 a través del endotelio dañado podría favorecer la activación del complemento microvascular intrarrenal, la rarefacción microvascular y la fibrosis después del fenómeno isquemia-reperfusión (75).

Otros factores potenciales de daño endotelial en el trasplante renal son las infecciones víricas, entre las más importantes la infección por CMV, que presenta una prevalencia entre el 40% y 97% en los trasplantados renales. El CMV es un género de herpesvirus dentro de la subfamilia Betaherpesvirinae de la familia Herpesviridae. Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas producto del debilitamiento del citoesqueleto. La infección de CMV se refiere a la detección serológica directa o indirecta de la presencia de CMV mientras que cuando hablamos de enfermedad por CMV nos estamos refiriendo a la presencia de síntomas y signos clínicos asociados con dicha infección como, por ejemplo, fiebre prolongada, leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis atípica

y aumento de las transaminasas, que obedece a la afectación de órganos diana. El estado serológico previo al trasplante y el tipo de inmunosupresión empleada en el trasplante son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad por CMV (162). La enfermedad grave diseminada es poco frecuente y se caracteriza por la presencia de calcificaciones intracerebrales, hepatoesplenomegalia, púrpura, anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia, apnea y otras afectaciones orgánicas más inespecíficas. La presencia de infecciones producidas por virus como el CMV, son capaces de modular la expresión de antígenos de histocompatibilidad y el nivel de activación de leucocitos y células endoteliales en el injerto. El papel de las infecciones víricas en la patogénesis del daño endotelial en el injerto renal es motivo de controversia. En el caso de la infección por CMV, se ha asociado con la presencia de células T CD4 citotóxicas atípicas que carecen de células CD28. Dichas células CD4+/CD28- se han relacionado de forma independiente con el aumento de la rigidez vascular en pacientes con vasculitis (163), y con la HTA primaria o esencial. En 2016 Shabir y sus colaboradores estudiaron la presencia de estas células en una cohorte de 100 receptores de trasplante renal no seleccionados durante una mediana de tiempo de 54 meses. Observaron que la presencia de este tipo de células T CD4+/CD28- citotóxicas, se relacionaba con RFI y con una tasa más baja de FG estimada al final del seguimiento (164).

Para evitar la disfunción endotelial en el paciente con trasplante renal se ha analizado el efecto de fármacos que han demostrado

cierta protección frente a la nefropatía crónica del injerto renal. En un estudio de la función endotelial a nivel microvascular en 40 enfermos con tratamiento prolongado con nifedipino, fármaco antagonista de los receptores de calcio del tipo dihidropiridina, se observó una vasodilatación endotelio-dependiente significativamente menor que en los 35 enfermos que recibían lisinopril, fármaco inhibidor del eje RAA (IECA). Estos últimos presentaron una vasodilatación endotelio-dependiente similar a la de diez controles normotensos y sanos. Williams y colaboradores encontraron una mejor función endotelial tras la administración de 2 g de vitamina C en un estudio cruzado doble ciego de 13 pacientes randomizados para recibir vitamina C o placebo (165). En otro estudio prospectivo aleatorizado de 18 pacientes con trasplante renal, se observó una mejoría de la vasodilatación endotelio-dependiente en los enfermos que recibían tratamiento con fluvastatina durante 6 meses (166).

Los estudios publicados con trasplantados renales sobre el tratamiento de la hiperuricemia asintomática como posible factor de daño endotelial, presentan resultados poco concluyentes. En 2017, un estudio observó que el tratamiento de la hiperuricemia asintomática con febuxostat en ratas tratadas con tacrolimus mejoraba los marcadores de estrés oxidativo por inhibición de la XO y reducía el daño histológico derivado de los CNI (167). Un análisis posterior al estudio FAVORIT (168) concluyó que la hiperuricemia asintomática no estaba relacionada con la supervivencia del injerto renal ni con la mortalidad cardiovascular. Otros estudios, no demostraron

diferencias en la tonicidad vascular entre pacientes normouricémicos e hiperuricémicos (169). Por el contrario, un estudio retrospectivo de 281 trasplantados renales observó que los niveles de urato sérico presentaban una asociación en forma de curva J con la supervivencia del injerto renal en donantes vivos (92).

En definitiva, actualmente se desconoce si la hiperuricemia asintomática es un biomarcador subrogado o un efector de disfunción endotelial en el paciente con trasplante renal funcionante. La carencia de resultados concluyentes en los diversos estudios sobre hiperuricemia asintomática dificulta la decisión sobre su tratamiento. Como ya comentábamos previamente, el tratamiento hipouricemiante no está exento de posibles efectos adversos, sobre todo en pacientes con enfermedad renal (170). Si nos centramos en el paciente con ERC y trasplantado renal, nos damos cuenta de que hay pocos estudios que evalúen marcadores de disfunción endotelial y su posible relación con niveles de urato sérico independientemente de los otros factores de riesgo cardiovascular.

Hipótesis

Tras la revisión bibliográfica comentada, consideramos el siguiente contraste de hipótesis en una población de pacientes con trasplante renal:

- **Hipótesis nula:** Los pacientes con trasplante renal presentan hiperuricemia durante el primer año del trasplante, no siendo el ácido úrico un causante de daño endotelial y de disfunción en el injerto renal.

- **Hipótesis alternativa:** Los pacientes con trasplante renal presentan hiperuricemia durante el primer año del trasplante, pudiendo ser el ácido úrico uno de los causantes de daño endotelial y disfunción en el injerto renal.

Objetivos

El objetivo principal de este proyecto es estudiar la asociación de marcadores de daño endotelial e inflamación con la función renal y niveles de ácido úrico en una muestra de pacientes con injerto renal funcionando a los tres y doce meses del trasplante renal.

De este objetivo principal se derivan los siguientes objetivos secundarios:

- Estudiar las modificaciones de los parámetros analíticos y clínicos en nuestra muestra de pacientes trasplantados renales a los tres y doce meses de seguimiento y relacionarlos con los niveles de uricemia y marcadores endoteliales.
- Analizar la influencia de los marcadores endoteliales en nuestra muestra. Para ello, se establecerán perfiles en relación con:
 - o Edad
 - o Género
 - o Presencia de DM
 - o IMC
 - o Tratamiento con IECA o ARA II
 - o Niveles de MAU

- Infección por CMV
- Presencia de RFI
- Presencia de rechazo
- Niveles de uricemia

Metodología

1. Tipo de diseño del estudio

Para dar respuesta a los objetivos establecidos y de acuerdo con lo explicado en la introducción, planteamos un diseño observacional, longitudinal, prospectivo y analítico.

2. Sujetos del estudio

El estudio se centra en pacientes adultos portadores de injerto renal implantado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto de donante vivo como de donante cadáver. Los sujetos se reclutaron entre diciembre de 2016 y julio de 2017 siendo un total de 60. De los 60 sujetos trasplantados, 40 cumplían los criterios de inclusión. Se confirmaban los criterios de inclusión y se entregaba y explicaba el consentimiento informado.

De estos 40 sujetos, uno falleció de causa infecciosa y otro fue excluido del estudio por pérdida precoz del injerto renal por causa inmunológica sin llegar a completar el seguimiento.

Los sujetos del estudio recibieron inmunosupresión de inducción con globulina de conejo antitimocitos humanos (timoglobulina) 1,25-1,75 mg/kg de peso durante 5 días o con anticuerpo monoclonal frente a IL-2 (basiliximab) 20 mg los días 0 y 5 del

trasplante renal. El esquema de inmunosupresión de mantenimiento fue con corticoide, CNI y ácido micofenólico. La corticoterapia empleada fue metilprednisolona 500 mg intravenoso el día del trasplante, metilprednisolona 125 mg intravenoso el 1º día postrasplante e inicio de prednisona 20 mg oral a partir del 2º día postrasplante. Posteriormente se inició la reducción progresiva en 2,5 mg cada 15 días hasta llegar a 5 mg oral al día que se mantuvo de forma crónica. El CNI empleado fue tacrolimus de liberación sostenida a dosis de 0,15 mg/kg/día e individualizando posteriormente según función del injerto renal y niveles sanguíneos. En el caso del ácido micofenólico, los pacientes fueron tratados tanto con micofenolato sódico (720 mg oral cada 12 horas con reducción progresiva hasta los 360 mg cada 12 horas) como con micofenolato mofetilo (1000 mg oral cada 12 horas con reducción progresiva hasta los 500 mg cada 12 horas).

El manejo de la profilaxis antiviral frente al CMV se realizó con valganciclovir ajustado a función renal hasta el día 90 y a partir de ese momento, se solicitó carga viral quincenal hasta el día 180 (manejo *preemptive*). También se realizó profilaxis frente a *Pneumocystis* con cotrimoxazol 400/80 mg al día hasta el día 180 del trasplante renal.

- Los **criterios de inclusión** para el grupo de estudio fueron:
 1. Pacientes adultos con trasplante renal reciente (periodo inferior a 3 meses)
 2. Edad superior a los 18 años

- Los **criterios de exclusión** para el grupo de estudio fueron:
 1. Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión
 2. Negativa a participar en el estudio
 3. Baja adherencia al tratamiento
 4. Incumplimiento de las consultas
 5. Enfermedades neoplásicas y/o reumatoides asociadas que pudieran falsear los resultados
 6. Enfermedades inflamatorias crónicas de origen desconocido
 7. Toma de otros fármacos como antiepilépticos (fenobarbital, fenitoína)
 8. Tratamiento con algún medicamento en investigación en los 30 días previos al inicio del estudio
 9. Ingreso hospitalario en los 30 días previos

10. Expectativa de vida del injerto renal limitada

Dado que el estudio se planteó con finalidad exploratoria para la evaluación de los niveles de ácido úrico y marcadores de daño endotelial e inflamación al no disponer previamente de suficiente información concluyente sobre el objeto de estudio, el tamaño de la muestra se estimó en función del volumen de trasplantes renales realizado en el hospital investigador que cumplieran los criterios de inclusión, así como de los medios disponibles para la realización del estudio.

3. Obtención de datos clínicos y analíticos

El protocolo ha incluido:

- La recogida de variables dependientes a nivel basal, a los 3 y 12 meses de seguimiento en las consultas externas de trasplante renal del hospital investigador.
- La toma de TA. Se realizaba de forma ambulatoria (AMPA) que los pacientes aportaban a la consulta y se anotaba la correspondiente al día de extracción de analítica. Previamente se realizaba un recordatorio sobre la correcta realización de AMPA y se aconsejaba la adquisición de un esfigmomanómetro validado (www.dableducationl.org).
- La extracción analítica de sangre en ayunas mínimo de 12 horas a los 3 y 12 meses de seguimiento tras el trasplante renal.

Para la obtención de muestras de sangre total se emplearon tubos con EDTA tripotásico.

Para la cuantificación de los parámetros en sangre total se emplearon las siguientes metodologías:

- **Hemoglobina:** Método de detección con lauril sulfato sódico (SLS) y se analiza con un método fotométrico automatizado en el contador hematológico Sysmex Xn-9000 de Roche.
 - Rango de normalidad: 13 - 17,5 gr/dl (hombres) y 12 – 16,5 gr/dl (mujeres)
- **Hemoglobina glicosilada HbA1c:** Cromatografía líquida (HPLC) automatizada en un analizador TOSOH G11 de Horiba.
 - Rango de normalidad: 4 – 5,5 %

Para la obtención de muestras de suero, se emplearon tubos de 8 ml sin aditivo y separador de gelosa y la centrifugación de las muestras se realizó inmediatamente a 4°C, 2500 r.p.m. durante 10 minutos. Para los parámetros en suero que no se analizaron el mismo día de la extracción (marcadores de disfunción endotelial y de inflamación) se congeló una alícuota de suero a –80°C hasta su determinación.

Para la cuantificación de los parámetros bioquímicos en suero se utilizaron los analizadores cobas C702 dentro de la plataforma modular Cobas 8000 de Roche y se han realizado con las siguientes metodologías:

- **Glucosa:** Método enzimático hexoquinasa de referencia.
 - La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato en presencia de NADP a gluconato-6-fosfato. No se oxidan otros hidratos de carbono.
 - La velocidad de formación de NADPH durante la reacción es directamente proporcional a la concentración de glucosa y puede medirse fotométricamente.
 - Rango de normalidad: 76 – 110 mg/dl
- **Creatinina:** Método colorimétrico de Jaffé cinético compensado que presenta trazabilidad frente al método de referencia IDMS.
 - En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-anaranjado con el picrato. La tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra. La prueba emplea la determinación del blanco para minimizar la interferencia por bilirrubina.

- Rango de normalidad: 0,67 – 1,17 mg/dl (en hombres), 0,51 – 0,95 mg/dl (en mujeres)
- **Estimación del FG:** A partir de la ecuación de CKD-EPI en etnia blanca y otras. Los valores se expresan como ml/min/1,73 m². Etnia blanca y otras:
 - Mujeres:
 - Si creatinina < 0.7 mg/dl: FG estimado = $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
 - Si creatinina > 0.7 mg/dl: FG estimado = $144 \times (\text{creatinina}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
 - Hombres:
 - Si creatinina < 0.9 mg/dl: FG estimado = $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$
 - Si creatinina > 0.9 mg/dl: FG estimado = $141 \times (\text{creatinina}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
 - Rango de normalidad: 90 - 130 ml/min
- **Colesterol total:** Test enzimático colorimétrico.
 - Los ésteres de colesterol se desdoblan por la acción de la colesterol esterasa a colesterol libre y ácidos grasos. La colesterol oxidasa cataliza

entonces la oxidación de colesterol a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno formado produce la unión oxidativa del fenol y la 4-aminofenazona para formar un colorante rojo de quinona-imina.

- La intensidad cromática del colorante formado es directamente proporcional a la concentración de colesterol. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia.
- Rango de normalidad: 0 - 200 mg/dl
- **Triglicéridos:** Test enzimático colorimétrico.
 - Los triglicéridos incubados con lipoproteinlipasa liberan glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es fosforilado por glicerolfosfato deshidrogenasa y ATP en presencia de glicerol quinasa para producir glicerol-3-fosfato y adenosina-5-difosfato. El glicerol-3-fosfato es entonces convertido a dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno por la glicerolfosfato deshidrogenasa.
 - Al final, el peróxido de hidrógeno reacciona con 4-aminofenazona y p-clorofenol, reacción catalizada por la peroxidasa dando una coloración roja.
 - Rango de normalidad: 0 - 149 mg/dl

- **Calcio:** Test colorimétrico tras reacción con 5-nitro-5'-metil-BAPTA (NM-BAPTA).
 - Bajo condiciones alcalinas, los iones de calcio reaccionan con el 5-nitro-5'-metil-BAPTA (NM-BAPTA) para formar un complejo. En un segundo paso, el complejo formado reacciona con EDTA.
 - El cambio de absorbancia es directamente proporcional a la concentración de calcio y se mide por fotometría. La intensidad cromática del complejo formado es directamente proporcional a la concentración de calcio y se mide fotométricamente.
 - Rango de normalidad: 8,5 – 10,5 mg/dl
- **Ácido úrico:** Test enzimático colorimétrico de la uricasa.
 - El ácido úrico es desdoblado por la uricasa a alantoina y peróxido de hidrógeno. En presencia de peroxidasa, el peróxido de hidrógeno oxida la 4-aminofenazona para formar un colorante de quinona-diimina.
 - La intensidad cromática de la quinona-diimina formada es directamente proporcional a la concentración de ácido úrico y es determinada midiendo el aumento de la absorbancia.

- Rango de normalidad: 3,4 - 7 mg/dl (hombres), 2,4 - 5,7 mg/dl (mujeres)
- **PCR:** Prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas.
 - La PCR humana se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR. El precipitado se determina por turbidimetría.
 - Rango de normalidad: 0 - 5 mg/l

Para la cuantificación de MAU, se utilizó muestra de orina de primera micción.

- **Microalbuminuria:** Método turbidimétrico.
 - Los anticuerpos anti-albúmina del reactivo reaccionan con el antígeno de la muestra formando un complejo antígeno-anticuerpo que se mide turbidimétricamente después de la aglutinación.
 - Rango de normalidad: 0 - 20 mg/g

Para la cuantificación de los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación en suero se utilizó el método del X-MAP de luminex.

Se basa en la mezcla de microesferas codificadas por colores, previamente recubiertas con antígenos de interés. La determinación de citoquinas inflamatorias (IL-10, TNF α) y moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1, P-selectina, E-selectina, CD40) se llevó a cabo en una muestra representativa de 38 sujetos intervenidos de trasplante renal y se evaluó, en una única serie de trabajo por el Grupo de Investigación traslacional en Nutrición y Metabolismo (Hospital Universitario Dr Peset-FISABIO). Las determinaciones se llevaron a cabo por duplicado, a los 3 y 12 meses después de la intervención. Los kits seleccionados fueron distribuidos por la empresa *Vitro*, de *R&D systems*. Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo fueron < 10% y < 15%, respectivamente, para todas las determinaciones.

El procedimiento de análisis Luminex fue llevado a cabo por un equipo de Luminex 200 (Austin, TX, USA) y se realizó de la siguiente manera (de acuerdo con las instrucciones del manual del kit seleccionado):

1. Se prepararon reactivos, estándares y muestras de acuerdo con las indicaciones del manual del kit.
2. Se suspendieron las micropartículas diluidas con agitador vórtex.
3. Se añadió 25 μ l de cada muestra de micropartículas a un pocillo diferente.

4. Se añadió 100 ml de estándar o muestra a cada pocillo de la microplaca. Cobertura posterior con papel de aluminio e incubación 3 horas a temperatura ambiente en un agitador horizontal (0.12 seg/orbit) a 800 ± 50 revoluciones por minuto.
5. Se empleó un dispositivo magnético donde depositar la microplaca durante 60 segundos para posteriormente vaciar restos líquidos, rellenar de tampón de lavado (100 ml) y vaciar el líquido posteriormente.
6. Se repitieron los lavados de acuerdo con las indicaciones del manual del kit.
7. Se añadió 50 μ l del anticuerpo biotina a cada pocillo de la microplaca. Cobertura con papel de aluminio e incubación durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador a 800 ± 50 revoluciones por minuto.
8. Se repitieron los lavados de acuerdo con las indicaciones del manual del kit.
9. Se añadió 50 μ l de Estreptavidina - ficoeritrina (PE) a cada pocillo de la microplaca. Cobertura con papel de aluminio e incubación durante 1 hora a temperatura ambiente en un agitador a 800 ± 50 revoluciones por minuto.

10. Se repitieron los lavados de acuerdo con las indicaciones del manual del kit.

11. Se resuspendieron las micropartículas añadiendo 100 ml de tampón de lavado. Incubación 2 minutos a temperatura ambiente en un agitador a 800 ± 50 revoluciones por minuto.

12. Lectura tras 1h30 minutos empleando Luminex 200.

4. Variables del estudio

Las diferentes variables que se han considerado en los sujetos del estudio han sido:

4.1. Epidemiológicas

Recogidas en la fecha de inclusión en el estudio:

- Edad del receptor en años
- Género: Mujer o varón
- Tipo donante:
 - Cadáver: Toda persona fallecida bajo criterio de muerte encefálica.
 - Asistolia: Toda donación procedente de un paciente con parada cardíaca. Se clasifican en tipo I

(fallecido fuera del hospital sin maniobras de resucitación), tipo II (parada cardíaca con maniobras de resucitación no exitosas. Puede ser extrahospitalaria o intrahospitalaria), tipo III (limitación de esfuerzo terapéutico hasta asistolia irreversible), tipo IV (parada cardíaca en paciente con muerte encefálica). En nuestro estudio, solo se han utilizado órganos procedentes de asistolia tipo III.

- Vivo: donación renal de paciente vivo.
- Edad del donante en años
- Tiempo en diálisis en meses (tanto hemodiálisis como diálisis peritoneal y sus diferentes modalidades)

4.2. Antropométricas

Recogidas a los tres meses (tiempo 1 o t1) y doce meses (tiempo 2 o t2) postrasplante:

- IMC: Calculado a partir de la fórmula:

$$IMC = \frac{\textit{peso (kg)}}{\textit{talla (m)}^2}$$

Clasificación según la OMS:

- Bajo peso (< 18,5)
- Peso normal (18,5 – 24,99)

- Sobrepeso (25 – 29,99)
- Obesidad de clase I (30 – 34,9)
- Obesidad de clase II (35.0 – 39,99)
- Obesidad de clase III (> 40)

4.3. Clínicas

Recogidas en la fecha de inclusión en el estudio (pretrasplante)

- Hábito tabáquico: se han clasificado los pacientes en tres grupos:
 - Fumador: Más de 3 años / paquete (paquetes fumados al día X número de días / 365)
 - No fumador
 - Exfumador: No fumador desde hace más de 10 años

- Hiperuricemia sintomática: se ha considerado la existencia de hiperuricemia sintomática con ácido úrico sérico > 7 mg/dl en varones o 6 mg/dl en mujeres fértiles y no fértiles con antecedente de algún episodio de artritis gotosa o nefrolitiasis
 - Sí o no

Recogidas en la fecha de inclusión en el estudio (pretrasplante) y a los doce meses (tiempo 2 o t2) postrasplante.

- Diabetes mellitus: considerada en cualquiera de estas tres situaciones: glucemia basal > 126 mg/dl de al menos 8 horas en ayunas en dos determinaciones, OGTT positiva, HbA1c > 6.5% o tratamiento con insulina o antidiabéticos orales.
 - Sí o no

- Tratamiento del ácido úrico sérico: los pacientes tratados fueron asignados a alopurinol en su totalidad, ajustado según respuesta y tolerancia al fármaco.
 - Sí o no

- TAS: medida en mmHg

- TAD: medida en mmHg

- Tratamiento HTA: se ha considerado HTA si los pacientes tomaban medicación antihipertensiva, o bien si presentaban cifras de TA sistólica (TAS) >130 mmHg y/o TA diastólica (TAD) >90 mmHg mediante AMPA independientemente de la albuminuria. Posteriormente se han clasificado en:
 - Toma de IECA o ARA II: no hemos realizado subanálisis del tipo de IECA o ARA-II pautado dado que ningún paciente era subsidiario de losartán, al cual se le

atribuyen propiedades uricosúricas, no presentes en los otros fármacos bloqueadores del eje RAA.

- No toma de IECA o ARA II
- Sin tratamiento

- Tratamiento con diurético
 - Sí o no

- Tratamiento con estatina
 - Sí o no

- Tratamiento con antiagregante
 - Sí o no

Recogidas a los doce meses (tiempo 2 o t2) postrasplante.

- Infección por CMV: se definió infección por CMV una carga viral en sangre ≥ 400 copias ADN
 - Sí o no

- Retraso en la función del injerto renal (RFI): necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante
 - Sí o no

- Rechazo durante el primer año: se definió rechazo de acuerdo con los hallazgos histopatológicos encontrados en

la biopsia renal según la clasificación de Banff 2017(159), no realizando distinción según gravedad y cronología de aparición al tratarse de una muestra reducida.

- Sí o no

- Evento cardiovascular: se definió como la presencia de episodio de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular
 - Sí o no

4.4. Analíticas

Recogidas a los tres meses (tiempo 1 o t1) y doce meses (tiempo 2 o t2) postrasplante.

- Hemograma: Hemoglobina expresada en g/dl

- Bioquímicas:
 - Glucemia basal: expresada en mg/dl
 - Creatinina: expresada en mg/dl
 - FG: expresada en ml/min/m² (según ecuación CKD-EPI- iDMS)
 - AU: expresada en mg/dl

- Se ha considerado la existencia de hiperuricemia asintomática con ácido úrico sérico > 6,5 mg/dl sin clínica de artritis gotosa o nefrolitiasis
 - Calcio: expresada en mg/dl
 - CT: expresada en mg/dl
 - TG: expresada en mg/dl
 - PCR: expresada en mg/l

- Bioquímica especializada:
 - HbA1c anual: expresada en porcentaje %
 - Cociente MAU: expresados en mg/g

- Fármacos:
 - Niveles de CNI: expresados en ng/ml

- Biomarcadores endoteliales:
 - VCAM: expresados en mg/l
 - ICAM: expresados en mg/l
 - IL10: expresados en pg/ml
 - CD40: expresados en pg/ml
 - TNF α : expresados en pg/ml
 - E- selectina: expresados en mg/l
 - P- selectina: expresados en mg/l

5. Análisis de datos

El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS en su versión 22 para Windows.

Las variables cuantitativas se presentaron como media y desviación estándar y las variables cualitativas como porcentajes.

Para el estudio de la normalidad del comportamiento de las variables se contrastaron las distribuciones mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors

Para comparar las medias de variables cuantitativas continuas con distribución normal se utilizó el test t de Student, el test t de Student para muestras apareadas o el test de ANOVA, según correspondiera el número de grupos analizados. Cuando el test de ANOVA detectó diferencias significativas entre las medias, se aplicó el test de Tukey para establecer qué grupos presentaban diferencias estadísticamente significativas entre sí. En caso de no cumplir criterios de normalidad se aplicaron test no paramétricos como el test de Wilcoxon, la U de Mann Whitney o el test de Kruskal-Wallis, según correspondiera el número de grupos analizados.

El estudio de correlaciones entre variables cuantitativas se realizó con el método de correlación de Pearson y en caso de que la

distribución no fuera normal, con el método de correlación de Spearman.

La asociación de las variables categóricas se analizó mediante el test de χ^2 o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

En un primer abordaje se llevó a cabo el análisis descriptivo tanto de las variables epidemiológicas, antropométrica, analíticas y clínicas de los sujetos participantes en el estudio. Con el fin de evaluar que determinadas variables pudieran actuar como factores de confusión, se procedió a un análisis estratificado. En el estudio del ácido úrico, hemos dividido la muestra en cuartiles buscando rangos de valores extremos para conseguir mayor significación. Posteriormente se procedió al estudio de correlaciones entre las variables recogidas en el trabajo, principalmente marcadores de función renal, marcadores de inflamación y daño endotelial (donde incluimos el ácido úrico) con el fin de explorar potenciales asociaciones entre las mismas. Durante el análisis de resultados se observó que para $\text{TNF}\alpha$ se obtuvieron valores indeterminados (dos a t1 y cinco a t2). Lo mismo ocurrió para IL-10, algunos valores fueron indeterminados (dos a t1 y diez a t2). Estas mediciones se han tratado como valores perdidos y no se incluyeron en el análisis estadístico posterior. Así mismo, para algunas determinaciones se obtuvieron valores muy dispares entre los dos duplicados en cada muestra. En estos casos, se procedió al cálculo del coeficiente de variación entre muestras, y cuando este fue superior al 30% se eliminaron

dichos valores y no fueron tenidas en cuenta en el análisis estadístico.

Tanto para las pruebas paramétricas como no paramétricas utilizadas en el análisis de los datos se consideraron significativos valores de p inferiores a 0,05.

6. Aspectos éticos

Este estudio forma parte del proyecto “Efectos de la hiperuricemia en el endotelio y en la función renal de pacientes con trasplante renal” aprobado por el Comité ético de Investigación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia, con el número de referencia 2016/0266. A los pacientes se les proporcionó y se les explicó la hoja informativa del estudio y firmaron el consentimiento informado antes del inicio del estudio.

Resultados

1. Descripción de las características demográficas y clínicas de la muestra

En las siguientes tablas (*Tabla 1-2*) presentamos las variables epidemiológicas que caracterizan a los 38 sujetos incluidos para la realización del estudio y objeto de análisis estadístico tal y como se ha comentado con anterioridad en el apartado de material y métodos.

Características epidemiológicas de los sujetos del estudio (n=38)	
Edad	50,68 ± 15,96
Género	
Hombres	26 (68,4%)
Mujeres	12 (31,6%)
Tipo de donante	
Cadáver	27 (71,1%)
Asistolia (tipo III)	6 (15,8%)
Vivo	4 (10,5%)
Edad del donante	49,84 ± 17,90
Tiempo en diálisis (meses)	35,41 ± 36,79

Tabla 1. Características epidemiológicas de los sujetos del estudio.

Características clínicas de los sujetos del estudio (n=38)	
Hábito tabáquico	
Fumador / No-fumador / Exfumador	13 (34,2%) / 17 (44,7%) / 8 (21,1%)
Diabetes mellitus	
Sí / No / NODAT	4 (10,5%) / 34 (89,5%) / 3 (7,9%)
Hiperuricemia sintomática	
Sí / No	13 (34,2%) / 24 (63,2%)
Tratamiento ácido úrico pretrasplante	
Sí / No	4 (10,5%) / 34 (89,5%)
Tratamiento ácido úrico postrasplante (t2)	
Sí / No	5 (13,2%) / 33 (86,8%)
Tratamiento HTA pretrasplante	
IECA o ARA II / Sin IECA o ARA II / Sin tratamiento	7 (18,4%) / 18 (47,4%) / 13 (34,2%)
Tratamiento HTA postrasplante (t2)	
IECA o ARA II / Sin IECA o ARA II / Sin tratamiento	12 (31,6%) / 16 (42,1%) / 10 (26,3%)
Tratamiento con diurético pretrasplante	
Sí / No	11 (28,9%) / 27 (71,1%)
Tratamiento con diurético postrasplante (t2)	
Sí / No	13 (34,2%) / 25 (65,8%)
Tratamiento con estatina pretrasplante	
Sí / No	13 (34,2%) / 25 (65,8%)
Tratamiento con estatina postrasplante (t2)	
Sí / No	21 (55,3%) / 17 (44,7%)
Tratamiento antiagregante pretrasplante	
Sí / No	8 (21,1%) / 30 (78,9%)
Tratamiento antiagregante postrasplante (t2)	
Sí / No	11 (28,9%) / 27 (71,1%)
Infección por CMV (t2)	
Sí / No	4 (10,5%) / 34 (89,5%)
RFI	
Sí / No	12 (30,3%) / 26 (66,7%)
Rechazo (t2)	
Sí / No	5 (13,2%) / 33 (86,8%)

Tabla 2. Características clínicas de los sujetos del estudio

Abreviaturas: NODAT (diabetes mellitus de novo postrasplante renal), HTA (hipertensión arterial), IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), ARA II (antagonista de la angiotensina II), CMV (citomegalovirus), RFI (retraso en la función del injerto), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante)

La muestra de sujetos estaba constituida por 26 hombres (68,4%) y 12 mujeres (31,6), con una media de edad de 50,68 años. Entre los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes destacamos: sexo varón y sobrepeso al año de seguimiento.

El tiempo medio en diálisis hasta el trasplante renal fue de 34 meses, siendo los valores extremos 0 (un paciente se trasplantó antes de iniciar diálisis) y 204 (un paciente permaneció 17 años en hemodiálisis, contabilizando el tiempo transcurrido entre la pérdida del primer injerto renal y el implante del segundo injerto renal).

En cuanto al hábito tabáquico en los sujetos de la muestra, un 44,7% eran no fumadores, un 34,2% eran fumadores y un 21,1% eran exfumadores. El tipo de donante más frecuente fue el donante cadáver y la edad media de este fue de 49,8 años. El 63,2% de los sujetos no había presentado hiperuricemia sintomática previo al trasplante. Sólo un 10,5% (4 sujetos) llevaba tratamiento hipouricemiantes previo al trasplante renal y un 13,2% (5 sujetos) al año del trasplante renal. Todos ellos recibieron tratamiento con alopurinol ajustado por un facultativo (nefrólogo o médico de cabecera) según clínica de hiperuricemia y tolerancia al fármaco. Al inicio del seguimiento, un 10,5% eran diabéticos y usuarios de tratamiento anti-diabético durante más de 10 años. Al año de seguimiento, la cifra aumentó a un 18,5% ya que tres sujetos desarrollaron diabetes tipo NODAT y dos de ellos se sometieron a trasplante combinado pancreatorrenal.

En cuanto al tratamiento antihipertensivo, el 65,8% de los sujetos llevaban tratamiento antihipertensivo pretrasplante. De ellos, el 18,4% (7 sujetos) llevaban tratamiento con IECA o ARA II. El número de sujetos con tratamiento antihipertensivo aumentó en el postrasplante hasta el 73,7%, de los cuales 12 sujetos (31,6%) eran tratados con IECA o ARA II. Un 28% de sujetos llevaron tratamiento con diurético en el pretrasplante vs un 34,2% en el postrasplante. El porcentaje de sujetos en tratamiento con estatina fue de 34,2% antes del trasplante y de 56,8% después del trasplante. La mayoría de los sujetos no estaban tratados con fármacos antiagregantes, ni previamente ni tras el trasplante renal (78,9% y 71,1%, respectivamente) y durante el año de seguimiento hubo un único evento cardiovascular postrasplante.

Del total de los sujetos incluidos en el estudio, 4 (10,5%) padecieron infección por CMV con posterioridad al trasplante; 2 al tercer mes, 1 al cuarto mes y el último a los 6 meses. El porcentaje de pacientes que requirió diálisis en la primera semana tras la cirugía de trasplante renal por RFI fue de 30,3%. El número de biopsias realizadas durante el año de seguimiento fueron 31, de las cuáles hubo 2 pacientes con rechazo *borderline* al mes 1 y 3 del trasplante, 2 pacientes con rechazo agudo tipo IB a los 10 y 12 meses, y 1 paciente con rechazo agudo 2A al primer mes de acuerdo con los criterios de la Clasificación de Banff (159).

2. Evolución del IMC, parámetros clínicos y analíticos de los sujetos del estudio

A los tres meses del trasplante renal (t1), la media de IMC era de $25,37 \pm 4,48$ y todos los pacientes del estudio tenían cifras controladas de TA. A los doce meses del trasplante renal (t2), no hubo diferencias significativas en el control tensional ni en el IMC.

Dentro de los valores analíticos, la media de creatinina fue $1,7 \pm 1,15$ mg/dl, la media de FG estimado por CKD-EPI fue de $53,84 \pm 20,86$ ml/min/1.73m² y la media de urato sérico fue de $6,64 \pm 1,03$ mg/dl (*Tablas 3-4*). Al año del trasplante, hubo una tendencia a la baja de niveles de creatinina y FG, pero no significativa, siendo sus cifras $1,58 \pm 0,56$ mg/dl y $53,34 \pm 18,44$ ml/min/1.73m², respectivamente. Los niveles de urato sérico se mantuvieron estables siendo su valor medio de $6,64 \pm 1,23$ mg/dl. Entre el resto de los parámetros bioquímicos medidos, destacamos niveles superiores de CT (p 0,010) y de CNI (p 0,003) al inicio de seguimiento (*Tablas 3-4*).

Entre los marcadores de disfunción endotelial e inflamación estudiados, a t2 se observaron cambios significativos respecto a t1 en ICAM ($26,77 \pm 8,49$ vs $11,5991 \pm 7,41$; p < 0,0001), VCAM ($9,68 \pm 4,08$ vs $8,06 \pm 3,0,6$; p < 0,005) y E-selectina ($0,25 \pm 0,01$ vs $0,35 \pm 0,02$; p < 0,045) (*Tabla 5*).

Evolución del IMC y parámetros clínicos (n=38)			
Variable	t1	t2	p
TAS mmHg	131,58 ± 11,45	131,84 ± 9,32	n.s
TAD mmHg	77,82 ± 7,27	78,95 ± 7,83	n.s
IMC kg/m ²	25,37 ± 4,48	25,66 ± 4,3	n.s

Tabla 3. Evolución del IMC y TA de los sujetos del estudio.

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), n.s (no significativo). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

Evolución de parámetros analíticos de los sujetos del estudio (n=38)			
Variable	t1	t2	p
AUS mg/dl	6,64 ± 1,03	6,64 ± 1,23	n.s
Creatinina mg/dl	1,71 ± 1,15	1,58 ± 0,56	n.s
FG ml/min/m ²	53,84 ± 20,86	53,34 ± 18,44	n.s
MAU mg/g	118,71 ± 151,38	211,42 ± 571,07	n.s
Hemoglobina g/dl	12,87 ± 1,37	13,339 ± 1,81	n.s
CT mg/dl	182 ± 31,94	166,05 ± 31,19	0,010**
TG mg/dl	139,87 ± 58,55	126,50 ± 60,14	n.s
Glucemia basal g/l	90,47 ± 9,98	94,61 ± 18,46	n.s
Calcio sérico mg/dl	9,86 ± 0,54	9,79 ± 0,60	n.s
Niveles CNI ng/ml	8,88 ± 2,22	7,46 ± 2,24	0,002*
Dosis CNI mg/día	5,7 ± 2,98	4,1 ± 2,98	0,014*

* Prueba t de Student para muestras apareada

** Prueba de Wilcoxon para muestras apareadas

Tabla 4. Evolución de los parámetros analíticos de los sujetos del estudio.

La HbA1c se midió únicamente anualmente por protocolo del centro trasplantador.

Abreviaturas: t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), AUS (ácido úrico sérico), FG (filtrado glomerular), MAU (cociente albúmina / creatinina en orina) CT (colesterol), TG (triglicéridos), HbA1c (hemoglobina glicosilada), CNI (inhibidores de la calcineurina), n.s (no significativo). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

Evolución de parámetros analíticos de inflamación y daño endotelial de los sujetos del estudio (n=38)

Variable	t1	t2	p
PCR mg/l	6,10 ± 9,34	6,77 ± 10,35	n.s
TNFα pg/ml	2,08 ± 2,21	3,22 ± 2,28	n.s
E- selectina mg/l	0,25 ± 0,01	0,35 ± 0,02	0,045*
P- selectina mg/l	0,70 ± 0,29	0,66 ± 0,19	n.s
CD40 pg/ml	10000 ± 2000	11000 ± 1400	n.s
ICAM mg/l	26,77±8,49	11,5991±7,41	<0,0001**
IL10 pg/ml	0,93± 0,96	1,13± 1,47	n.s
VCAM mg/l	9,68±4,08	8,06±3,06	0,005**

* Prueba t de Student para muestras apareada

** Prueba de Wilcoxon para muestras apareadas

Tabla 5. Evolución de parámetros analíticos de inflamación y daño endotelial de los sujetos del estudio.

Abreviaturas: t1 (tiempo 1), t2 (tiempo 2), PCR (proteína C reactiva), TNFα (factor de necrosis tumoral α), ICAM (molécula de adhesión intercelular), VCAM (molécula de adhesión vascular), IL (interleuquina), n.s (no significativo). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

3. Perfil endotelial y de inflamación de la muestra

Para conocer mejor el comportamiento de los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación, dentro de los cuales incluiremos el estudio del AU como urato sérico, hemos procedido a estratificar nuestra población según: edad (por encima o por debajo de la mediana de nuestra muestra), género (hombre o mujer), presencia de DM (incluyendo DM tipo NODAT), IMC, tratamiento con IECA o ARA-II, presencia de MAU, infección por CMV, presencia de RFI, presencia de rechazo y niveles de uricemia (cuartiles).

3.1. Según la edad

Con el objetivo de evaluar si los valores observados en el urato sérico y los marcadores de disfunción endotelial e inflamación estaban influenciados por la edad, procedimos a realizar el análisis estratificado correspondiente a t1 y t2. Procedimos al cálculo de la mediana de la variable edad, que resultó ser de 53 años.

En el análisis multivariante, no se encontraron diferencias en los valores de AU, PCR, TNF α , P - selectina, ICAM e IL10. En cambio, observamos que los pacientes con edad inferior o igual a 53 años tenían niveles inferiores de creatinina ($1,49 \pm 0,87$ vs $1,94 \pm 1,38$

mg/dl; $p=0,028$), VCAM ($8,34 \pm 3,6$ vs $11,3 \pm 4$ mg/l; $p=0,025$) a t1 y de CD40 ($0,0085 \pm 0,0039$ vs $0,01 \pm 0,0025$; $p=0,001$) a t2.

3.2. Según el género

De igual manera que en el apartado anterior, con el objetivo de evaluar si los valores observados en el urato sérico y los marcadores de disfunción endotelial e inflamación estaban influenciados por la variable género, procedimos a realizar el análisis estratificado correspondiente a t1 y t2. No se encontraron diferencias en los valores de PCR, TNF α , E-selectina, P-selectina, CD40, ICAM, IL10 y VCAM. Sin embargo, sí que encontramos que las mujeres presentaban niveles inferiores de AU ($6 \pm 1,16$ vs $6,9 \pm 1,16$ mg/dl; $p=0,026$) y PCR ($2,3 \pm 2,4$ vs $8,8 \pm 12$ mg/dl; $p=0,025$) a t2.

3.3. Según la presencia de DM

Para poder caracterizar mejor la muestra de sujetos diabéticos con el fin de evaluar potenciales diferencias de comportamiento en las variables estudiadas, se procedió a la comparación estratificada de niveles de AU, marcadores de disfunción endotelial e inflamación, HbA1c, dosis y niveles de tacrolimus a t1 y t2.

No encontramos diferencias significativas entre las dosis y niveles de CNl entre los sujetos diabéticos y no diabéticos. La Hb1Ac era, de forma esperable, superior en sujetos diabéticos (6,25% vs 5,4%; $p = 0,020$).

Observamos diferencias significativas en la medida de urato sérico entre el grupo de sujetos diabéticos ($n=7$) y el grupo de sujetos no diabéticos ($n=31$) siendo el resultado $7,75 \pm 1,32$ mg/dl vs $6,53 \pm 1,03$ mg/dl a t2 con un valor de $p = 0,011$ (*Figura 3*). En el análisis multivariante se incluyeron el uso de diuréticos y el IMC de los sujetos.

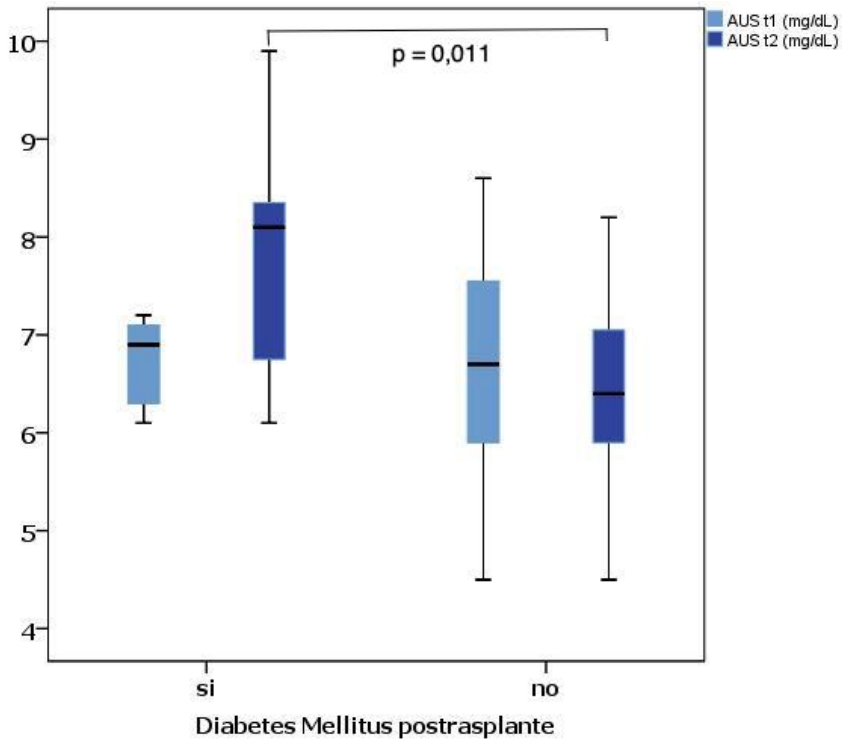


Figura 3. Niveles de ácido úrico sérico según presencia de diabetes mellitus.

La población diabética presentó niveles superiores de ácido úrico sérico que la población no diabética al año de seguimiento. Abreviaturas: AUS (ácido úrico sérico), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante)
 Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los pacientes diabéticos presentaron niveles de TNF α significativamente mayores que los pacientes no diabéticos ($7,2 \pm 3,23$ pg/ml vs $2,64 \pm 1,86$ pg/ml; $p = 0,033$) a t2 (Figura 4). En el resto de los marcadores de daño endotelial y de inflamación no hubo diferencias estadísticamente significativas.

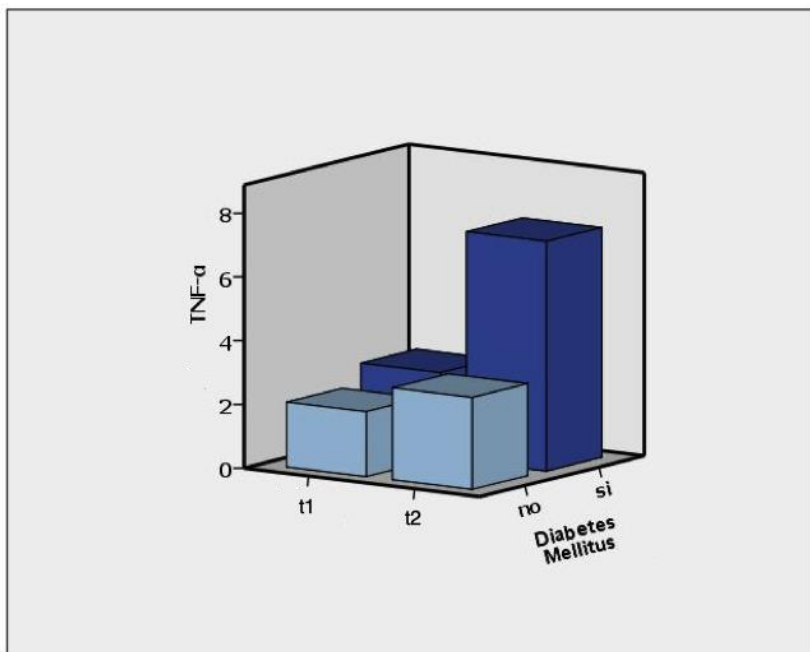


Figura 4. Niveles de $TNF\alpha$ (pg/ml) según presencia de diabetes mellitus.

La población diabética presentó niveles superiores de $TNF\alpha$ que la población no diabética al año de seguimiento. Abreviaturas: $TNF\alpha$ (factor de necrosis tumoral α), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante) t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante)

3.4. Según el IMC

Con el propósito de evaluar potenciales diferencias en los niveles de AU, marcadores de disfunción endotelial e inflamación en los sujetos participantes en el estudio, se procedió a establecer comparaciones entre diferentes grupos en función del IMC.

Para ello se procedió a la categorización de la variable IMC a t1 y t2 en 4 categorías que fueron las siguientes:

- 1: Bajo peso

- 2: Peso normal
- 3: Sobrepeso
- 4: Obesidad grado I

La distribución de la muestra según el IMC a t1 fue la siguiente:

IMC	Sujetos
Bajo peso	2
Peso normal	17
Sobrepeso	13
Obesidad grado I	6

No se observaron diferencias significativas para las medidas de las variables estudiadas a t1, tal y como se recoge en la *tabla 6*.

Niveles de marcadores de inflamación y daño endotelial según IMC a t1					
Variable	Grupo 1 (n=2)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=13)	Grupo 4 (n=6)	p
AUS mg/dl	6,5 ± 1,2	7 ± 1,6	6,8 ± 1,3	7,3 ± 1,7	0,07
PCR mg/l	3,05± 2,33	4,05± 5,78	5,31± 7,15	12,93 ± 18,11	0,271
TNF α pg/ml	2,43± 0,00	3,92± 4,03	3,11± 2,77	3,27± 2,80	0,912
E-selectina mg/l	0,25± 0,12	0,29± 0,11	0,25± 0,14	0,28± 0,15	0,865
P-selectina mg/l	0,608± 0,006	0,644± 0,227	0,675± 0,176	0,621± 0,173	0,941
CD40 pg/ml	6920 ± 700	9850± 4340	9110 ± 2530	9280 ± 3310	0,725
ICAM mg/l	32,40±0,78	29,00±10,69	22,85± 5,93	27,07± 5,59	0,290
IL10 pg/ml	0,30± 0,28	1,17± 1,22	0,75± 0,78	0,84± 0,48	0,530
VCAM mg/l	5,44±3,47	9,55±3,60	10,34±4,73	10,00±3,85	0,485

Tabla 6. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según IMC a t1.

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), AUS (ácido úrico sérico), PCR (proteína C reactiva), TNF α (factor de necrosis tumoral α), ICAM (molécula de adhesión intercelular), VCAM (molécula de adhesión vascular), IL (interlequina). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

La distribución de la muestra según el IMC a t2 fue la siguiente:

IMC	Sujetos
Bajo peso	3
Peso normal	19
Sobrepeso	12
Obesidad grado I	4

No se observaron diferencias significativas para las medidas de las variables estudiadas a t2, tal y como se recoge en la *tabla 7*. Para los pacientes del grupo 1 no pudimos obtener valores de TNF α ni IL-10.

Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según IMC a t2					
Variable	Grupo 1 (n=3)	Grupo 2 (n=19)	Grupo 3 (n=12)	Grupo 4 (n=4)	p
AUS mg/l	6,5 \pm 0,9	6,7 \pm 0,6	6,9 \pm 1,3	6,9 \pm 1,7	0,3
PCR mg/dl	4,30 \pm 5,80	4,07 \pm 5,67	4,19 \pm 4,12	9,18 \pm 6,97	0,203
TNF α pg/ml	*	3,23 \pm 2,81	1,95 \pm 1,22	1,5 \pm 0,11	0,386
E-selectina mg/l	0,290 \pm 0,007	0,324 \pm 0,143	0,340 \pm 0,135	0,286 \pm 0,097	0,588
P-selectina mg/l	0,84 \pm 0,15	0,67 \pm 0,14	0,75 \pm 0,34	0,77 \pm 0,35	0,648
CD40 pg/ml	12600 \pm 7300	10400 \pm 2400	10400 \pm 3300	8600 \pm 1800	0,307
ICAM mg/l	8,14 \pm 2,16	10,87 \pm 4,07	10,11 \pm 4,61	16,27 \pm 14,03	0,298
IL10 pg/ml	*	0,62 \pm 0,35	2,16 \pm 2,20	0,26 \pm 0,10	0,416
VCAM mg/l	12,73 \pm 3,03	8,04 \pm 4,26	7,17 \pm 3,22	8,09 \pm 3,42	0,323

*Valor indeterminado

Tabla 7. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según IMC a t2.

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), t1 (tiempo 1), AUS (ácido úrico sérico), PCR (proteína C reactiva), TNF α (factor de necrosis tumoral α), ICAM (molécula de adhesión intercelular), VCAM (molécula de adhesión vascular), IL (interlequina). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

3.5. Según la presencia de HTA en tratamiento con IECA o ARA II

Se compararon las medidas de las variables de AU, marcadores de disfunción endotelial e inflamación en los 38 sujetos en función de la presencia de HTA en tratamiento con IECA o ARA II. Para ello, se procedió a un análisis estratificado, estableciéndose las siguientes categorías: sin tratamiento antihipertensivo, tratamiento antihipertensivo con fármaco IECA o ARAII y tratamiento antihipertensivo sin IECA o ARA-II en el esquema terapéutico.

Al tercer mes del trasplante (t1), la distribución del tratamiento antihipertensivo fue la siguiente: 13 sujetos (34,2%) sin tratamiento antihipertensivo, 18 sujetos (47,4%) con tratamiento antihipertensivo, pero sin IECA o ARA-II y 7 sujetos (18,4%) en tratamiento con IECA o ARA-II (ningún sujeto fue asignado a tratamiento con losartán).

Al decimosegundo mes del trasplante (t2), la distribución del tratamiento antihipertensivo fue la siguiente: 10 sujetos (26,3%) sin tratamiento antihipertensivo, 16 sujetos (42,1%) con tratamiento antihipertensivo, pero sin IECA o ARA-II y 12 sujetos (31,6%) en tratamiento con IECA o ARA-II (ningún sujeto fue asignado a tratamiento con losartán).

Se compararon las muestras de los sujetos a t1 y t2 mediante una prueba ANOVA, y el análisis estadístico puso de manifiesto que no existían diferencias significativas entre las medidas de AU, PCR, $TNF\alpha$, E-selectina, CD40, ICAM, IL10 y VCAM. En cambio, el marcador de daño endotelial P-selectina a t1 presentó un valor medio de 0,51 mg/L en el grupo de tratamiento con esquema IECA o ARA-II, 0,68 mg/L en el grupo de tratamiento sin esquema IECA o ARA-II y por último 0,83 mg/l en el grupo sin tratamiento. Más concretamente las diferencias fueron significativas entre el grupo con esquema IECA o ARA-II y el grupo sin tratamiento ($p = 0,029$) a t1 (*Figura 5*).

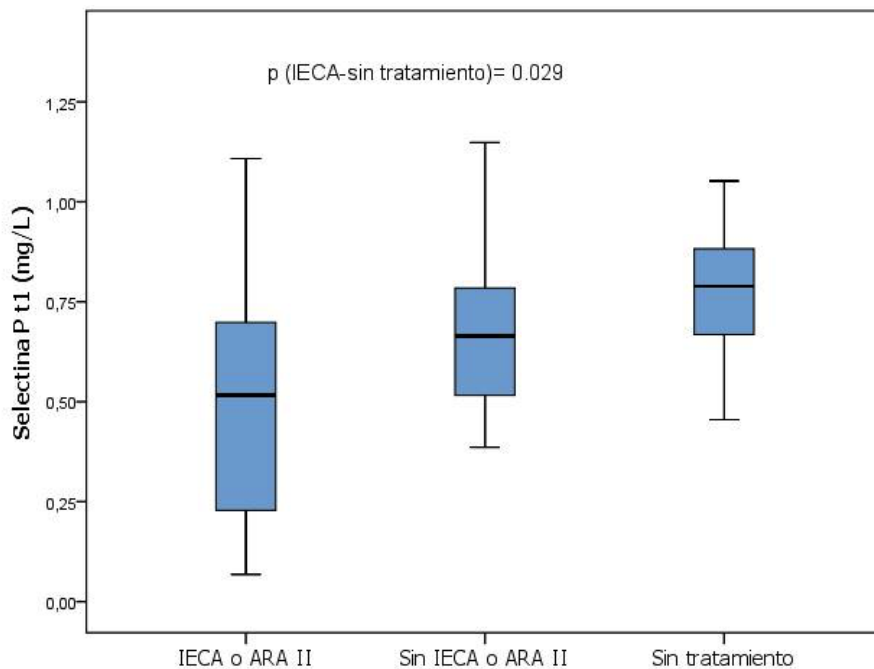


Figura 5. Concentración de P-selectina (mg/l) a los tres meses del trasplante según tratamiento anti-HTA.

Los sujetos con tratamiento antihipertensivo tipo IECA o ARA-II presentaron una disminución significativa de los niveles de P - selectina (mg/L) a los 3 meses postrasplante en comparación con los sujetos sin tratamiento antihipertensivo. Abreviaturas: IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina), ARA II (antagonista del receptor de la angiotensina), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante). Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

El mismo análisis comparativo a t2 no evidenció la existencia de diferencias significativas entre el grupo con esquema IECA y el grupo sin tratamiento ($p = 0,973$).

3.6. Según los niveles de MAU

Con el fin de evaluar la relación de la MAU con las variables clínicas y analíticas del estudio, se procedió a crear tres grupos con los sujetos de la muestra en función de los niveles del cociente MAU de la siguiente manera: grupo 1 (<30 mg/g), grupo 2 (30-300 mg/g) y grupo 3 (>300 mg/g) (*Tabla 8-9*). Para el análisis comparativo entre variables en los diferentes grupos se procedió a la realización de las correspondientes pruebas ANOVA y la prueba post-hoc Scheffé a t1 y t2.

A t1, los sujetos del grupo 1 presentaron niveles más altos de FG en comparación con los sujetos del grupo 2 ($64,9 \pm 18,0$ vs $47,8 \pm 15,9$; $p= 0,007$). También observamos que los sujetos del grupo 1 presentaron niveles significativamente más bajos de AU ($6,05 \pm 0,71$) en comparación con los sujetos del grupo 2 ($6,98 \pm 0,90$) con una $p= 0,012$.

A t2, los sujetos del grupo 1 presentaron niveles más altos de FG en comparación con los sujetos del grupo 2 ($63,9 \pm 5,6$ vs $45,3 \pm 2,5$; $p= 0,002$). También observamos que los sujetos del grupo 1 presentaron niveles más bajos de AU ($6,5 \pm 1,5$) en comparación con los sujetos del grupo 2 ($7,22 \pm 0,75$) pero sin conseguir significación estadística. A t2, el CD40 presentó niveles superiores en el grupo 3 en comparación con el grupo 1 ($0,013 \pm 0,004$ vs $0,098 \pm 0,0018$, $p= 0,047$).

Evolución de parámetros clínicos y analíticos según niveles de MAU a t1				
Variable	Grupo 1 (n=19)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=2)	p
AUS mg/dl	6,05±0,71	6,98±0,90	7,15±1,43	0,012
FG ml/min/m ²	64,9±18,0	47,8±15,9	32±10,0	0,007
Creatinina mg/dl	1,31±0,35	1,7±0,85	2,25±0,64	0,123
TAS mmHg	128 ± 10,5	131 ±12	135±7	0,627
TAD mmHg	78±7,8	77 ±6,5	70±5,5	0,306
PCR mg/l	3,5±5	8 ±11,6	12,5±12	0,301
TNFα pg/ml	2,4 ± 2,8	3,9 ± 3,4	*	0,557
E-selectina mg/l	0,27 ± 0,13	0,29± 0,13	0,17± 0,14	0,486
P-selectina mg/l	0,74± 0,25	0,74± 0,26	0,82 ± 0,27	0,911
CD40 pg/ml	7900 ± 1700	99000 ± 42000	13000± 1400	0,061
ICAM mg/l	27,28±12	25,79 ± 7,3	26,17±6	0,931
IL10 pg/ml	0,63 ± 0,97	1,71 ± 1,03	*	0,35
VCAM mg/l	7,95± 0,37	9,94 ± 0,41	13,8± 0,12	0,112

*Valor indeterminado

Tabla 8. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según los niveles de MAU a los tres meses postrasplante.

Abreviaturas: MAU (microalbuminuria), t1 (tiempo 1), AUS (ácido úrico sérico), FG (filtrado glomerular), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), PCR (proteína C reactiva), TNFα (factor de necrosis tumoral α), ICAM (molécula de adhesión intercelular), VCAM (molécula de adhesión vascular), IL (interleuquina). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

Evolución de parámetros clínicos y analíticos según niveles de MAU a t2				
Variable	Grupo 1 (n=18)	Grupo 2 (n=17)	Grupo 3 (n=3)	p
AUS mg/dl	6,5± 1,5	7,22± 0,75	7,15 ± 1,47	0,321
FG ml/min/m ²	63,9± 5,6	45,3± 2,5	35±5	0,002
Creatinina mg/dl	1,29 ± 0,69	1,85 ± 0,2	1,8 ± 0,13	0,041
TAS mmHg	130±80	133± 99	133± 58	0,767
TAD mmHg	79 ± 77	79 ± 77	80±10	0,975
PCR mg/l	4,6± 4,7	8± 7,1	0,3± 0,5	0,175
TNF α pg/ml	2,8± 0,68	2,25± 2,8	*	0,82
E-selectina mg/l	0,36± 0,17	0,26± 0,84	0,32± 0,2	0,214
P-selectina mg/l	0,61± 0,2	0,65± 0,18	0,56± 0,12	0,723
CD40 pg/ml	8700 ± 3000	13000 ± 4000	98000 ± 1800	0,047
ICAM mg/l	10,3± 4,7	10,2± 4,1	10,8± 6,6	0,979
IL10 pg/ml	2,4± 2,6	0,8± 0,47	*	0,47
VCAM mg/l	5,67± 2,2	8,28± 3,8	9,9± 5,9	0,096

*Valor indeterminado

Tabla 9. Evolución de marcadores de inflamación y daño endotelial según los niveles de MAU a los doce meses postrasplante.

A los 12 meses postrasplante, el FG y creatinina presentaron diferencias significativas entre grupo 1 y grupo 2 y el FG y el CD40 presentaron diferencias significativas entre grupo 1 y grupo 3. Grupo 1 (MAU < 30 mg/g), grupo 2 (MAU 30 – 300 mg/g), grupo 3 MAU (> 300 mg/g). Abreviaturas: MAU (microalbuminuria), t1 (tiempo 1), AUS (ácido úrico sérico), FG (filtrado glomerular), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), PCR (proteína C reactiva), TNF α (factor de necrosis tumoral α), ICAM (molécula de adhesión intercelular), VCAM (molécula de adhesión vascular), IL (interleuquina). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

3.7. Según la presencia de infección por CMV

Con el fin de evaluar si había diferencias entre el perfil de AU, marcadores de disfunción endotelial y de inflamación a t1 y t2 entre los sujetos que desarrollaron dicha infección durante el primer semestre de seguimiento (n=4) y los sujetos que no desarrollaron infección por CMV (n=34), se procedió a su comparación.

No se evidenciaron diferencias significativas en los valores de PCR, E- selectina, P- selectina, ICAM, IL10 y VCAM entre las diferentes poblaciones.

Sin embargo, los sujetos que presentaron infección de CMV durante el primer semestre postrasplante presentaron niveles de TNF α superiores a los sujetos sin infección ($9,17 \pm 0,82$ pg/mL vs $2,74 \pm 2,69$ pg/mL; $p = 0,005$) a t1 (*Figura 6*).

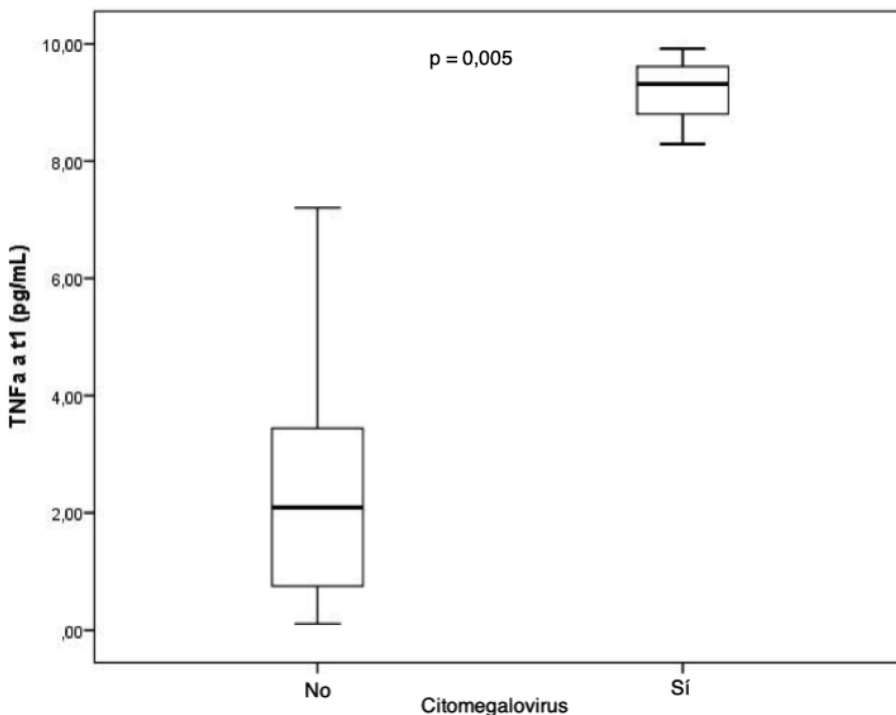


Figura 6. Concentración de $TNF\alpha$ (pg/ml) a los tres meses del trasplante según presencia de CMV.

Los sujetos con infección por CMV durante el primer semestre, presentaron niveles de $TNF\alpha$ a los tres meses postrasplante significativamente superiores que los sujetos sin infección por CMV. Abreviaturas: $TNF\alpha$ (factor de necrosis tumoral α), t1 (tiempo 1)
Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Y también pudimos observar que el AU presentaba niveles superiores en el grupo de sujetos que habían presentado infección por CMV ($8,15 \pm 1,60$ mg/dl) en comparación con el grupo de sujetos que no habían tenido infección por CMV ($6,46 \pm 1,07$ mg/dl) a t2 siendo la significación para esta comparación $p = 0,04$ (Figura 7).

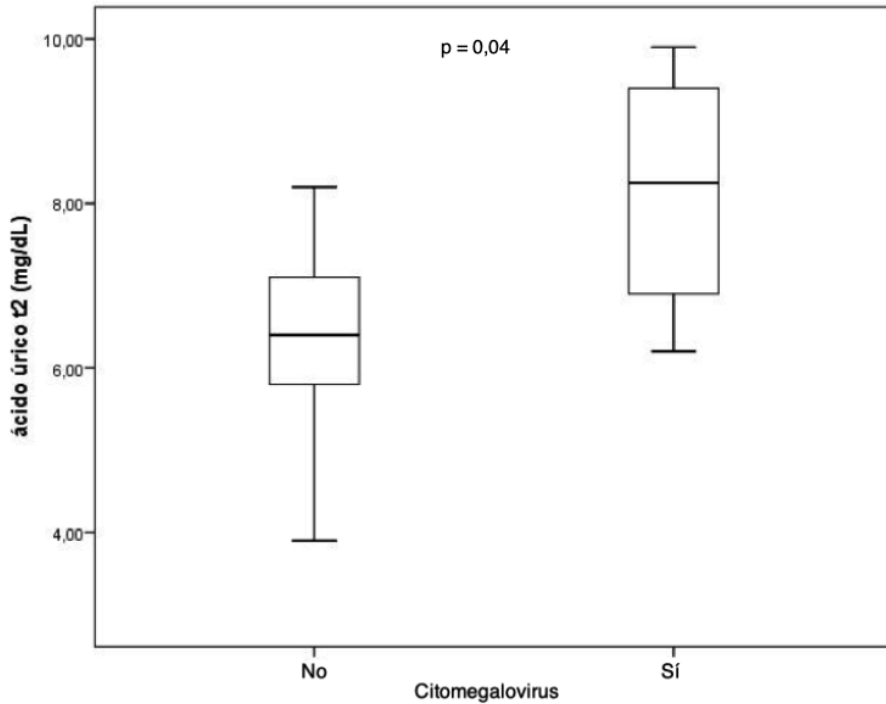


Figura 7. Concentración de ácido úrico sérico (mg/dl) al año del trasplante según presencia de CMV.

Los sujetos con infección por CMV durante el primer semestre presentaron niveles de uricemia significativamente más elevados que los sujetos que no presentaron infección por CMV al año de seguimiento. Abreviatura: t2 (tiempo 2)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

3.8. Según la presencia de retraso de función del injerto renal (RFI)

Se compararon los sujetos con RFI con aquellos que presentaron función inicial del injerto renal.

De los análisis realizados, solamente se observaron diferencias significativas en los valores de PCR y VCAM a t1 y de PCR a t2. Para el marcador de daño endotelial VCAM, el grupo con RFI alcanzó concentraciones más elevadas que el grupo sin RFI ($12,38 \pm 1,98$ mg/l vs $7,56 \pm 2,67$ mg/l; $p = 0,041$) a t1. En el caso de la PCR, los sujetos con RFI presentaron concentraciones mayores que el grupo de sujetos sin RFI tanto a t1 ($4,18 \pm 6,07$ mg/l vs $3,03 \pm 1,67$ mg/l; $p = 0,032$) como a t2 ($11,23 \pm 15,24$ mg/l vs $4,45 \pm 5,73$ mg/l; $p = 0,044$). No encontramos diferencias significativas en el resto de los marcadores endoteliales y de inflamación estudiados.

3.9. Según presencia de rechazo

No hemos observado diferencias en los marcadores endoteliales y de inflamación entre los sujetos que presentaron rechazo de cualquier tipo y los sujetos sin rechazo durante el año de seguimiento (*Tabla 10*)

Evolución de marcadores endoteliales y de inflamación según presencia de rechazo

Variables	t1			t2		
	Rechazo n = 5	No rechazo n = 33	p	Rechazo n = 5	No rechazo n = 33	p
AUS mg/dl	6,69 ± 2,02	6,4 ± 0,95	0,65	6,82 ± 1,16	6,22 ± 1,75	0,08
PCR mg/l	6,25 ± 1,73	5,1 ± 3,64	0,44	7,67 ± 1,99	1,38 ± 0,38	0,054
TNFα pg/ml	5,32 ± 2,08	3,12 ± 0,64	0,27	4,13 ± 3,48	2,46 ± 0,45	0,73
E-selectina mg/l	0,31 ± 0,05	0,26 ± 0,02	0,19	0,34 ± 0,04	0,31 ± 0,02	0,39
P-selectina mg/l	0,78 ± 0,11	0,63 ± 0,03	0,15	0,85 ± 0,11	0,7 ± 0,46	0,19
CD40 pg/ml	8000 ± 400	10000 ± 2000	0,42	10000 ± 100	10000 ± 500	0,18
ICAM mg/l	24,03 ± 4,26	27,23 ± 1,75	0,59	10,93 ± 2,25	11,68 ± 1,41	0,91
VCAM mg/l	10,7 ± 2,03	9,5 ± 0,72	0,47	9,21 ± 1,45	7,91 ± 0,71	0,3

Tabla 10. Perfil endotelial y de inflamación en población con rechazo.

Los sujetos con rechazo presentan niveles de marcadores endoteliales y de inflamación similares a los pacientes sin rechazo a los tres y doce meses postrasplante. Abreviatura: t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), PCR (Proteína C reactiva), TNFα (Factor de necrosis tumoral alfa), CD40 (Cluster de diferenciación 40), ICAM (Molécula de adhesión intercelular), IL-10 (Interleuquina-10), VCAM (Molécula de adhesión vascular). Se consideran valores significativos con un valor p inferior a 0,05

3.10. Según los niveles de ácido úrico sérico

Para poder llevar a cabo la asociación de variables analíticas con niveles de uricemia como variable cualitativa, se realizaron dos grupos en función de la mediana para el AU en los dos tiempos de monitorización durante el seguimiento, independientemente de la indicación de tratamiento hipouricemiante. La mediana fue de 6,75 mg/dl y 6,5 mg/dl a los tres y doce meses del trasplante, respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente se compararon las variables analíticas con el AU según su cuartil 3 dentro de la muestra para los dos tiempos de seguimiento (7,42 mg/dl y 7,5 mg/dl a los tres y doce meses del

trasplante, respectivamente). A los 3 meses de seguimiento (t1), se observaron diferencias estadísticamente significativas para las siguientes variables: FG ($p = 0,001$), creatinina ($p < 0,0001$), $TNF\alpha$ ($p = 0,0027$), VCAM ($p = 0,047$) tal y como muestran las *figuras 8,9,10 y 11*.

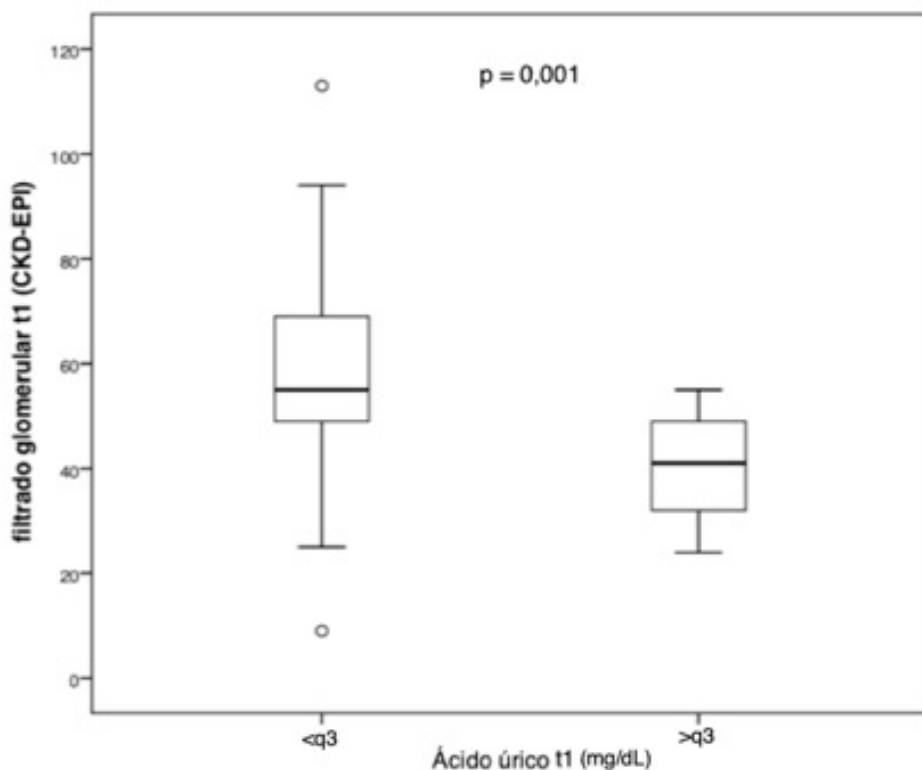


Figura 8. Tasa de filtrado glomerular ($ml/min/m^2$) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron niveles de FG significativamente superiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra. Abreviaturas: t1 (tiempo 1), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los valores outliers se indican con este símbolo (°)

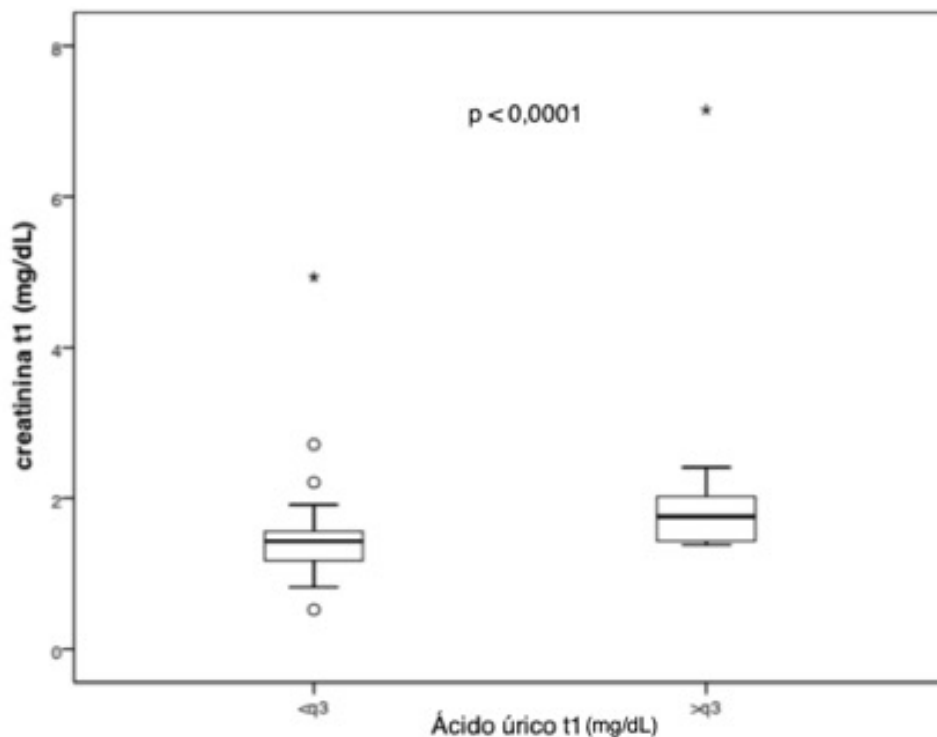


Figura 9. Valores de creatinina (mg/dl) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron asociación con niveles de creatinina significativamente inferiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra. Abreviaturas: t1 (tiempo 1), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los valores outliers se indican con este símbolo (° y *)

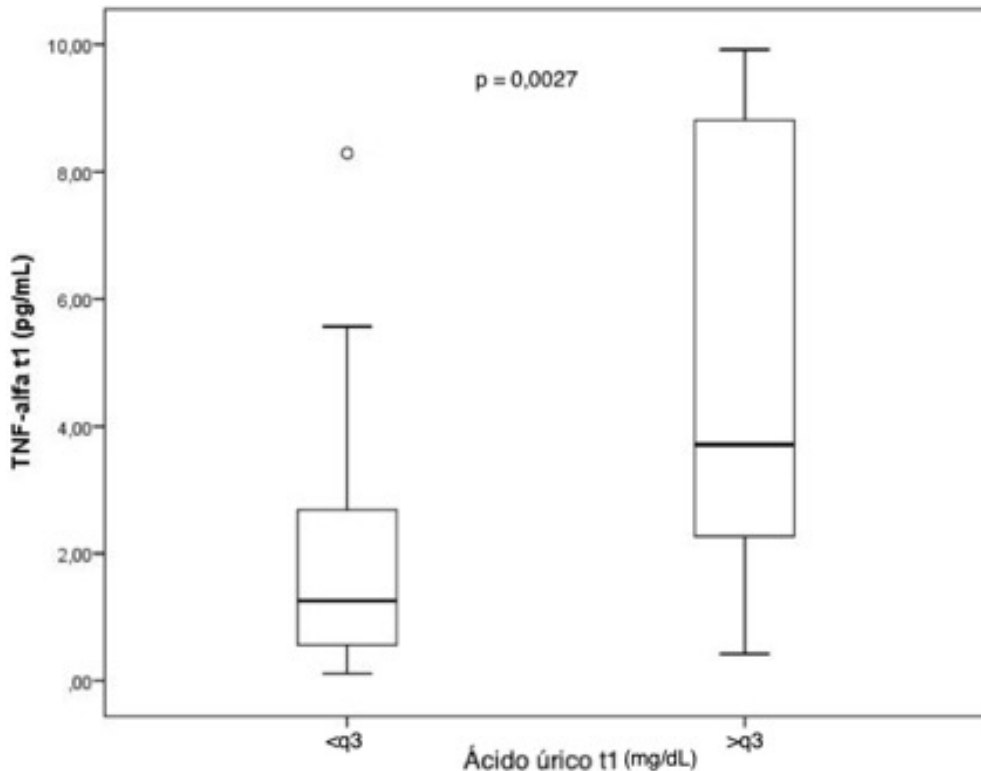


Figura 10. Concentración de $TNF\alpha$ (pg/ml) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron niveles de $TNF\alpha$ significativamente inferiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra a los 3 meses postrasplante. Abreviaturas: $TNF\alpha$ (factor de necrosis tumoral α), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los valores outliers se indican con este símbolo (°)

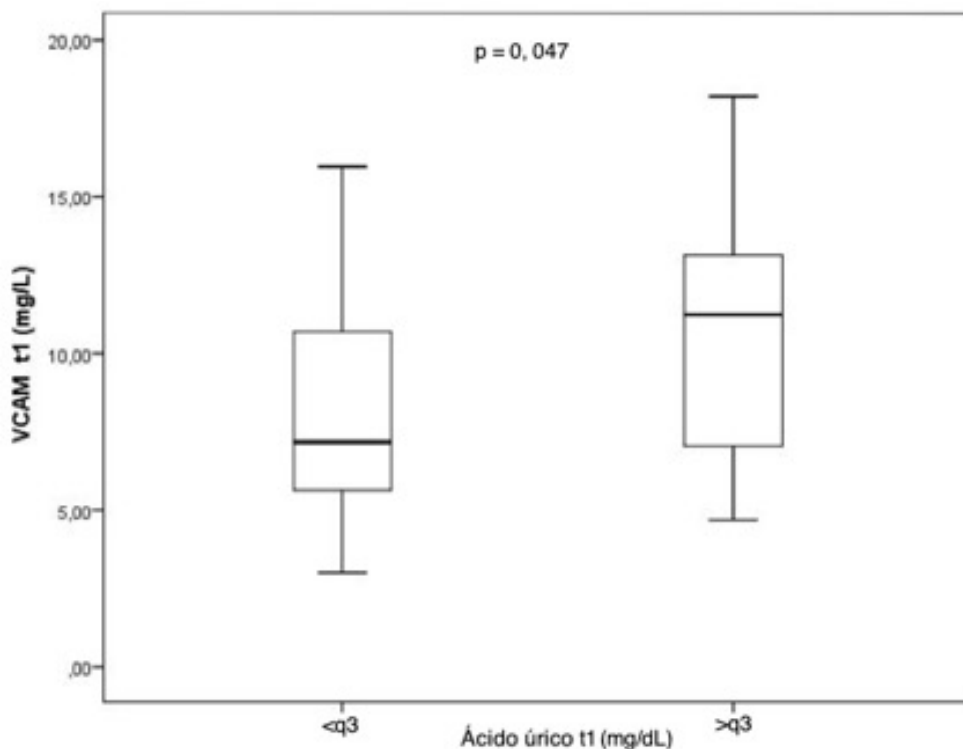


Figura 11. Concentración de VCAM (mg/l) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron niveles de VCAM significativamente inferiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra a los 3 meses postrasplante. Abreviaturas: VCAM (*molécula de adhesión vascular*), t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

A los 12 meses de seguimiento (t2), se observaron diferencias estadísticamente significativas para las siguientes variables: creatinina ($p = 0,013$) y cociente MAU ($p = 0,031$). Entre los valores de MAU, dos sujetos presentaron valores extremos de 1289 mg/gr y 2890 mg/gr. Si elimináramos estos dos datos *outliers*, tal como se refleja en la *Figura 13*, la diferencia era más significativa ($p=0,006$). En cambio, a diferencia del resto de variables, los sujetos con

niveles de urato sérico igual o por encima de 7,45 mg/dl presentaron niveles más bajos de ICAM al primer año del trasplante ($p = 0,036$).

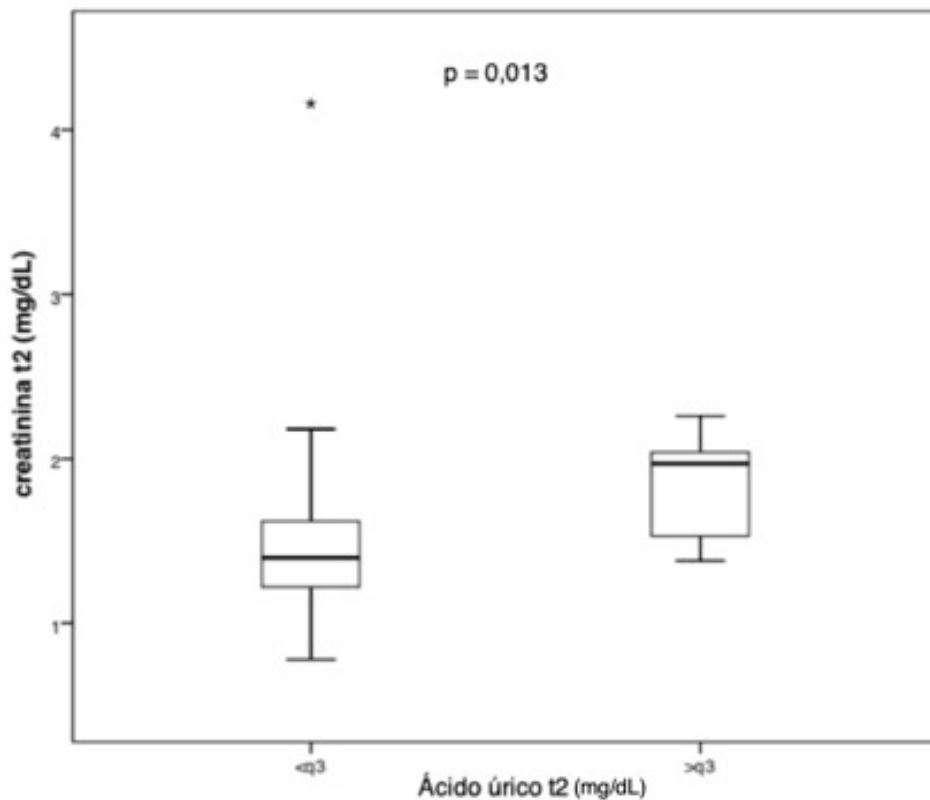


Figura 12. Valores de creatinina (mg/dl) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los doce meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron niveles de creatinina significativamente inferiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra al año de seguimiento. Abreviaturas: t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los valores outliers se indican con este símbolo (*)

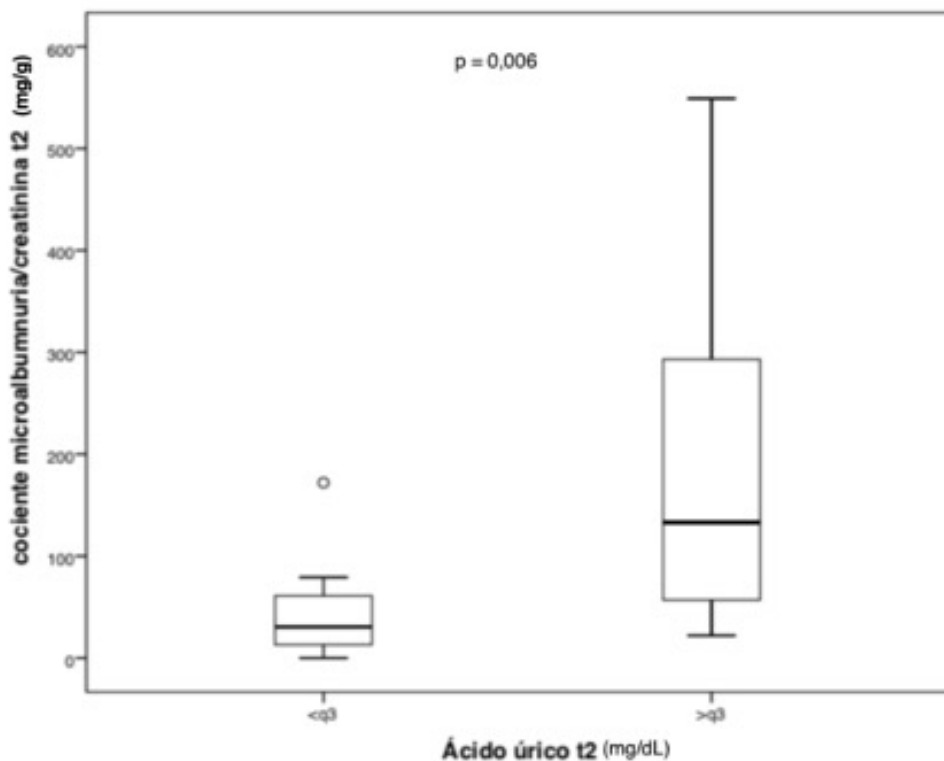


Figura 13. Valores de MAU (mg/g) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los doce meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron niveles de cociente MAU significativamente inferiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra al año de seguimiento. Abreviaturas: t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los valores outliers se indican con este símbolo (°)

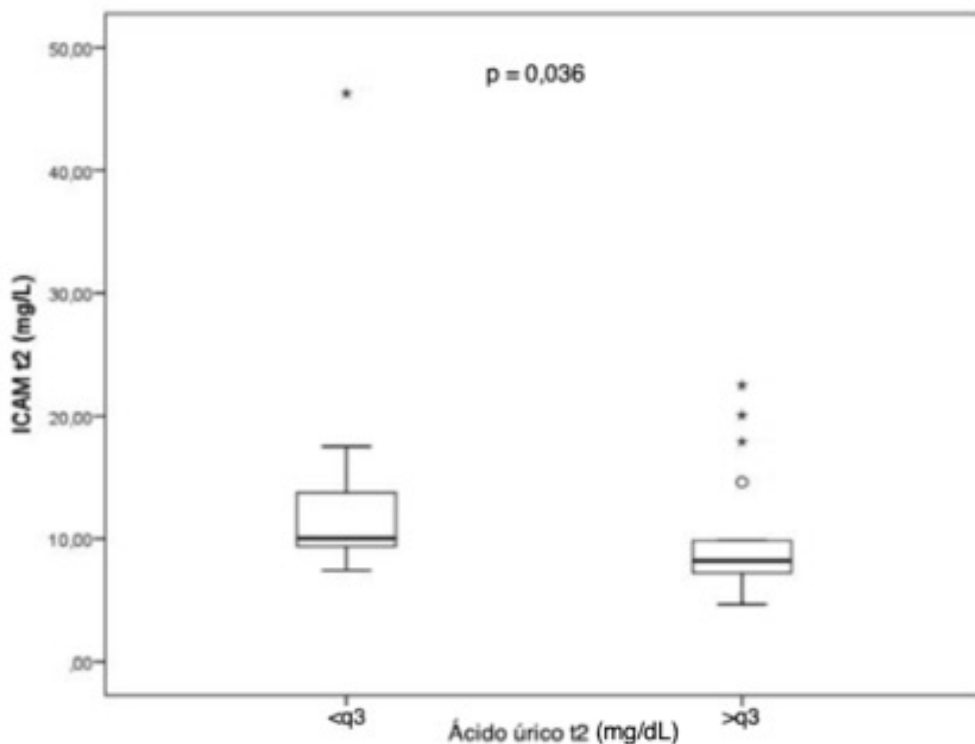


Figura 14. Concentración de ICAM (mg/l) según niveles de ácido úrico (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los sujetos con niveles de uricemia inferiores al q3 de la muestra mostraron niveles de ICAM significativamente superiores que los sujetos con niveles de uricemia por encima del q3 de la muestra al año de seguimiento. Abreviaturas: ICAM (molécula de adhesión intercelular), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), q (cuartil)

Los gráficos de cajas indican mediana y rango intercuartílico

Los valores outliers se indican con este símbolo (° y *)

4. Correlación de marcadores endoteliales y de inflamación

Con el objetivo de evaluar posibles relaciones entre los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación incluido el AU y las variables clínicas y analíticas recogidas, se procedió al análisis de correlaciones a t1 y t2.

Los niveles de AU se correlacionaron de forma positiva con los niveles de creatinina, siendo esta correlación significativa ($p = 0,006$ a t1 y $p = 0,010$ a t2) tal y como se puede observar en la *figura 15*. Del mismo modo que con la creatinina, los niveles de AU se correlacionaban con el FG ($p = 0,0001$ a t1 y $p = 0,028$ a t2) aunque en esta ocasión de forma negativa (*Figura 16*). El resto de los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación no presentaron correlaciones significativas con el urato sérico (*Figura 17*).

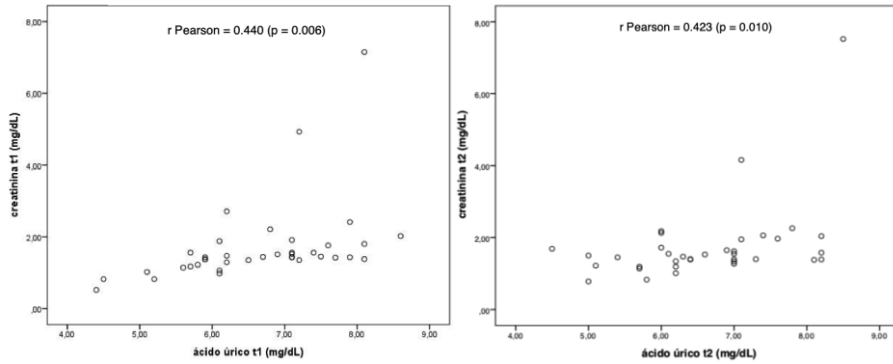


Figura 15. Correlación de función renal con niveles de ácido úrico (mg/dl) a los tres meses del seguimiento.

Los sujetos con niveles más altos de ácido úrico sérico presentaban niveles más altos de creatinina sérica a los tres y doce meses postrasplante. Abreviaturas: t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante)

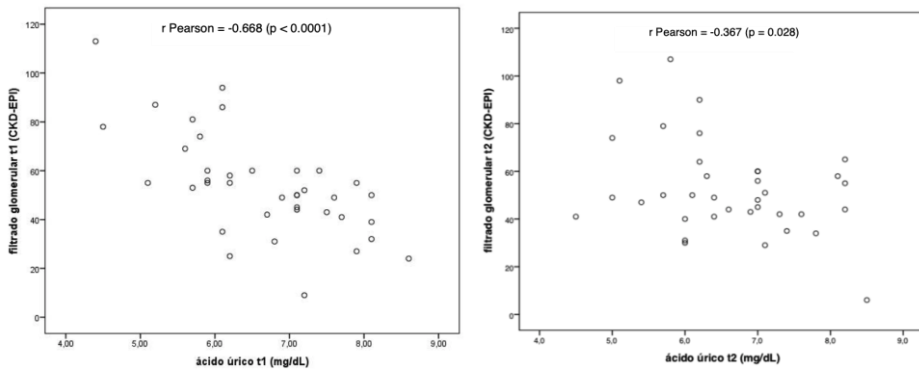


Figura 16. Correlación de función renal con niveles de ácido úrico (mg/dl) a los doce meses del seguimiento.

Los sujetos con niveles más altos de ácido úrico sérico presentaban niveles más bajos de filtrado glomerular (ml/min/m²) a los tres y doce meses postrasplante. Abreviaturas: t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante)

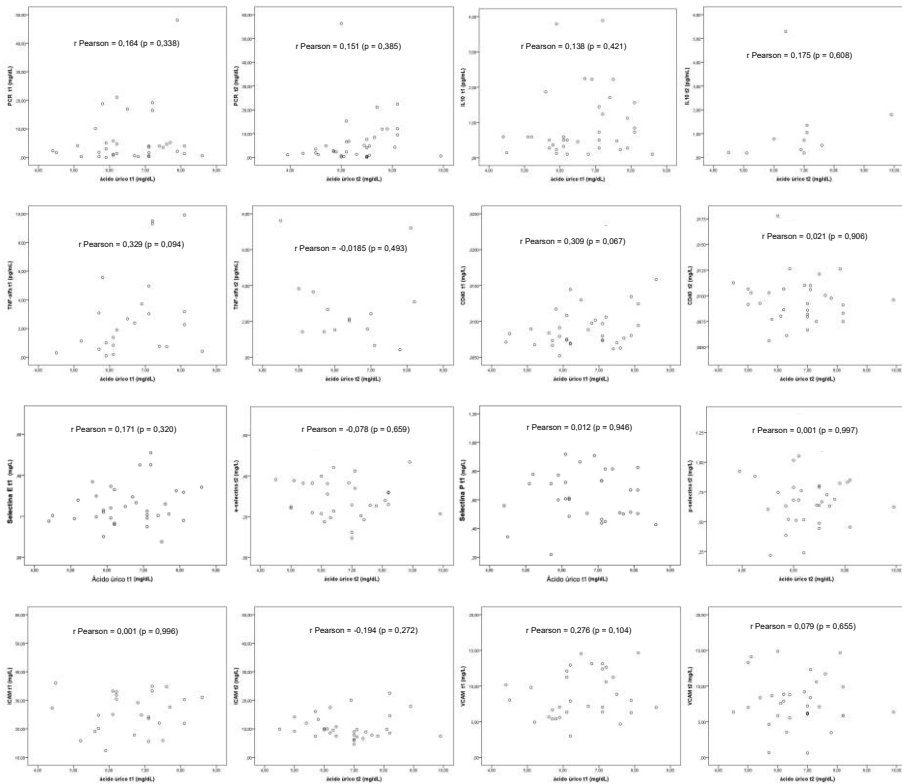


Figura 17. Correlación de marcadores endoteliales y de inflamación con los niveles de ácido úrico a los tres y doce meses del trasplante.

Los niveles de ácido úrico sérico no presentaron relación con PCR, IL-10, TNF α , CD40, E-selectina, P-selectina y ICAM a los tres meses y al año del seguimiento, respectivamente. Abreviaturas: t1 (tiempo 1 o 3 meses postrasplante), t2 (tiempo 2 o 12 meses postrasplante), PCR (proteína C reactiva), IL-10 (interleuquina 10), TNF α (factor de necrosis tumoral alfa), CD40 (cluster de diferenciación 40).

Los niveles de creatinina se correlacionaron de forma positiva a t1 con la PCR ($p = 0,011$) (Figura 18), el CD40 ($p < 0,0001$) (Figura 19) y el $TNF\alpha$ ($p = 0,0002$) (Figura 20). El resto de los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación, no presentaron correlaciones significativas con los parámetros de función renal.

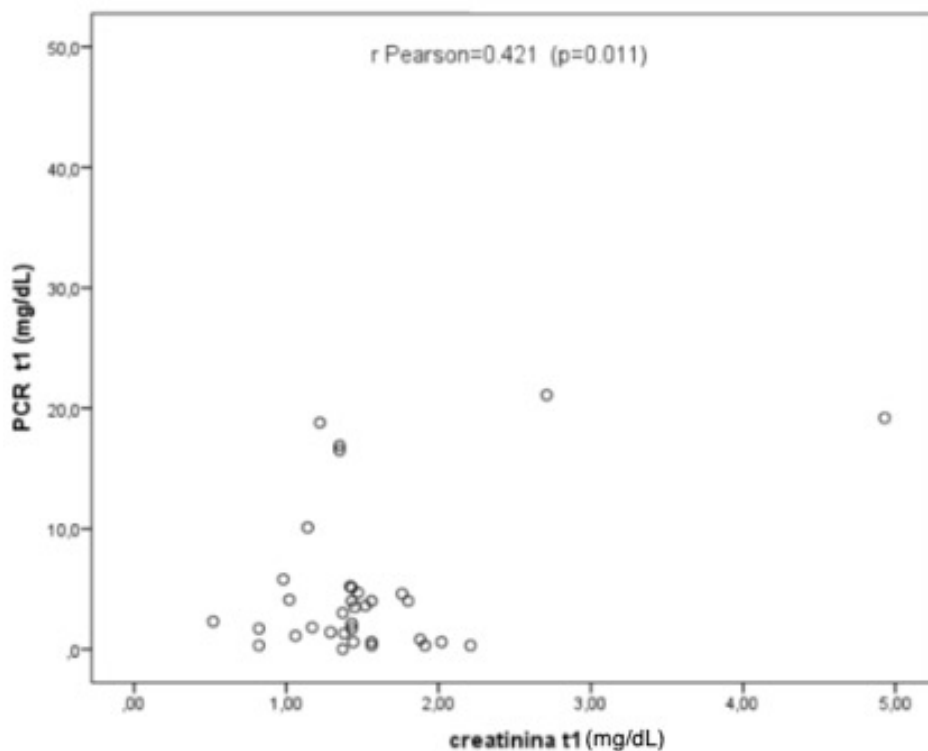


Figura 18. Correlación de los niveles de PCR (mg/dl) con los niveles de creatinina (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los pacientes que presentaron niveles superiores de creatinina presentaban niveles más altos de PCR. Abreviaturas: PCR (proteína C reactiva) t1 (tiempo 1)

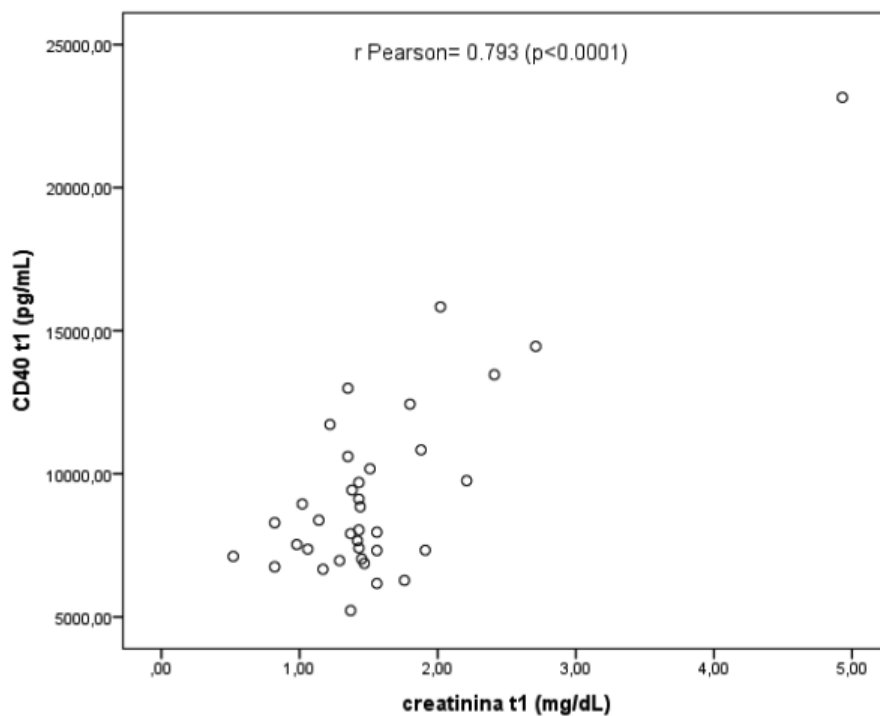


Figura 19. Correlación de los niveles de CD40 (pg/ml) con los niveles de creatinina (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los pacientes que presentaron niveles superiores de creatinina presentaban niveles más altos de CD40. Abreviaturas: CD40 (cluster de diferenciación 40), t1 (tiempo 1)

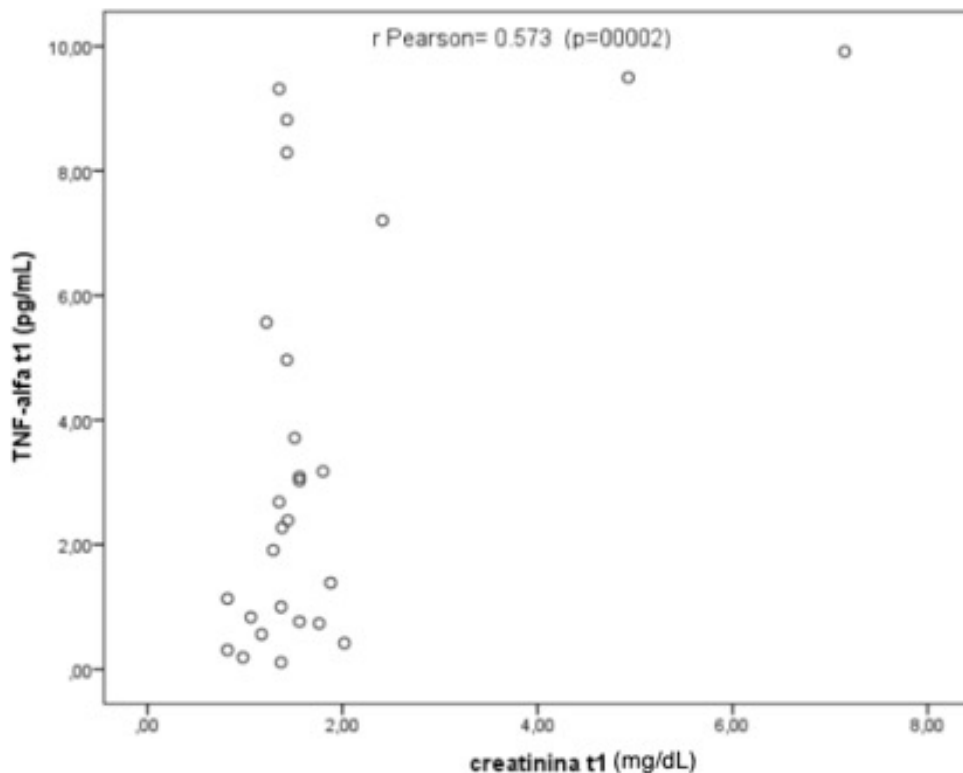


Figura 20. Correlación de los niveles de $TNF\alpha$ (pg/ml) con los niveles de creatinina (mg/dl) a los tres meses del trasplante.

Los pacientes que presentaron niveles superiores de creatinina presentaban niveles más superiores de $TNF\alpha$. Abreviaturas: $TNF\alpha$ (factor de necrosis tumoral α), t1 (tiempo 1)

Discusión

En este trabajo se realiza un estudio de la posible relación entre los marcadores de disfunción endotelial y de inflamación según niveles de urato sérico en sujetos con trasplante renal durante el primer año postrasplante.

La hiperuricemia asintomática es una alteración bioquímica cuya repercusión sobre las enfermedades cardiovasculares es, desde hace muchos años, objeto de debate (171). La prevalencia de la hiperuricemia ha aumentado en las últimas décadas (99) coincidiendo con un aumento de enfermedades como la HTA, obesidad, síndrome metabólico y ERC. Los estudios sobre la influencia de la hiperuricemia en las enfermedades cardiovasculares presentan resultados muy contradictorios. Por un lado, hay estudios que consideran al AU como un marcador de daño endotelial y consideran al endotelio, por consiguiente, el posible nexo entre el aumento de uricemia y la mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares (172)(173). De acuerdo con esta teoría, el urato sérico sería un simple e inofensivo producto de desecho, secundario a la actividad de la enzima XO, la cual, sí que podría presentar efectos deletéreos sobre el endotelio (13). Por otro lado, hay estudios que señalan al AU como un factor independiente de riesgo cardiovascular en enfermedades como la ERC (174)(175).

Hay estudios que correlacionan la presencia de micropartículas endoteliales como el AU con el descenso de óxido nítrico en pacientes con ERC (176). En 2010 se publicó un ensayo prospectivo aleatorizado de 113 pacientes con $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (MDRD-4) y se observó que la caída de FG era de $3,3 \pm 1,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo control y de $1,3 \pm 1,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en el grupo en tratamiento con alopurinol tras 24 meses ($p = 0,018$) (76). Otro estudio caso-control (77) concluyó que los pacientes en tratamiento con alopurinol presentaban un FG 11 ml/min mayor en comparación con los no tratados y que los pacientes con mayor enlentecimiento de la progresión a ERC eran aquellos que habían iniciado tratamiento con mejor función renal inicial. Un estudio reciente prospectivo de 3885 pacientes con ERC estadios 2-4 concluye que el urato sérico sí es un factor de riesgo independiente y nombra su posible efecto paradójico de curva J a nivel clínico (78).

Dentro de la ERC, existe un subgrupo de pacientes como son los trasplantados renales, quiénes a pesar de disponer de un injerto renal funcionante, son un ejemplo de población con elevado riesgo cardiovascular (148) y con una elevada prevalencia de hiperuricemia, como hemos visto previamente en la introducción. Es por ello por lo que consideramos apropiada su selección para el estudio de marcadores de disfunción endotelial y de inflamación según los niveles de urato sérico. Consideramos que este estudio podría ser enriquecedor para la ciencia ya que intenta esclarecer si debemos considerar al urato sérico como un factor de disfunción endotelial.

En este trabajo se han observado los siguientes hallazgos principales:

1. La relación entre los niveles de uricemia y función renal en los sujetos con trasplante renal muestra una correlación positiva, que depende también de otros factores a estudio.
2. Los sujetos con diabetes mellitus presentan niveles más elevados de urato sérico y $\text{TNF}\alpha$ al año del trasplante renal.
3. Los sujetos con infección de CMV durante el primer semestre presentan niveles más elevados de $\text{TNF}\alpha$ a los tres meses del seguimiento y de urato sérico a los doce meses de seguimiento durante el primer año del trasplante renal.

A raíz del estudio del endotelio como posible nexo entre el AU y las enfermedades cardiovasculares, se han publicado trabajos que cuantifican marcadores de disfunción endotelial y de inflamación tanto en sujetos sanos como en pacientes con ERC. Sin embargo, este trabajo, que incluye una población de trasplantados renales, es el primero que estudia la posible asociación entre marcadores endoteliales y de inflamación con la función renal y la uricemia en este tipo de pacientes.

1. Características de la población estudiada

La población estudiada estaba constituida por más hombres (68,4%) que mujeres con una media de edad de 50,68 años. La recopilación de antecedentes personales se realizó tras la inclusión en el estudio de los sujetos. Un dato que no recogimos fue el hábito enólico, asumiendo que el paciente alcohólico no es un buen candidato al trasplante renal. El donante más frecuente fue del tipo donante cadáver (71,1%) con edad media de 49,84 años, datos similares a los obtenidos en el registro de la ONT (http://www.ont.es/in-fesp/Registros/InformeREER_2016.pdf). Dos sujetos del estudio fueron receptores de un trasplante combinado pancreatorrenal, siendo el resto de los sujetos receptores de un trasplante renal simple.

La muestra del estudio presentó un porcentaje de obesidad y dislipemia inferior al esperado durante el primer año postrasplante (177)(178). Probablemente esto se deba al correcto manejo del peso, de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, así como una educación farmacológica llevada a cabo por el equipo multidisciplinar formado por médicos/as, enfermeros/as y farmacéuticos/as. La aparición de diabetes mellitus de novo o diabetes tipo NODAT constituye una complicación metabólica seria y frecuente, siendo de prevalencia muy variable entre el 2 y el 53%, debido a la ausencia de una definición estándar, y según el órgano trasplantado. La prevalencia de diabetes tipo NODAT fue de 7,9%

y los sujetos diabéticos (18,5%) presentaron un excelente control de la glucemia en ayunas y de niveles de HbA1c (media de 6,25%) al año del trasplante. La HbA1c inferior a 6,5% debe ser leída con cautela, ya que incluimos dentro de sujetos diabéticos los dos receptores de trasplante combinado pancreatorrenal, quienes presentaron HbA1c inferiores respecto al resto de pacientes con DM gracias al implante del nuevo páncreas. Cierta es la ausencia de más parámetros hidrocarbonados (niveles de insulina sérica, glucemia basal repetida en 2 determinaciones, OGTT) que hubieran ayudado a definir mejor el control glucémico de nuestra muestra, no siendo ello un objetivo principal del presente estudio.

Un 34,2% de los sujetos de la muestra estudiada presentaban antecedentes de hiperuricemia sintomática antes del trasplante, pero sólo un 10,5% llevaba tratamiento con hipouricemiantes. Esta discrepancia podría deberse a las limitaciones que encuentra el facultativo con dicho tratamiento por sus posibles efectos secundarios, los cuales, se acrecientan en los sujetos con ERC. En el postrasplante, la hiperuricemia se trató de acuerdo con las guías de práctica clínica y, por tanto, únicamente recibían tratamiento aquellos sujetos con sintomatología. En total fueron 5 (13,2% de la muestra) los sujetos tratados con alopurinol ajustando las dosis a la presencia de clínica gotosa y según la tolerancia al fármaco.

La literatura actual recomienda el uso de IECA o ARA-II (179)(180)(181) por su efecto protector a nivel cardiorrenal

(182)(183)(184) frente a otros fármacos anti HTA en la población general con HTA. Sin embargo, en los sujetos portadores de trasplante renal los inhibidores del eje RAA no se asocian a un descenso en la mortalidad y pueden producir descenso de FG y hematocrito, así como mayor riesgo de hiperkalemia en las primeras semanas postrasplante (185). Ello podría explicar que el uso de IECA o ARA-II en nuestra muestra fuera de un 31,6% al año del trasplante renal, mientras que el 42,1% de sujetos no recibían tratamiento con tales fármacos. Este dato, como adelantábamos previamente, era esperable porque la primera opción terapéutica en el tratamiento de la HTA en el trasplante renal son los antagonistas del calcio por eficacia y seguridad, y sólo en aquellos sujetos con proteinuria mayor a 1 gr al día se recomienda el uso de IECA o ARA-II de primera elección. Puesto que la media de MAU fue < 300 mg/gr (118 mg/gr y de 211 mg/gr a los 3 y 12 meses del trasplante), parece justificado el porcentaje de uso de IECA o ARA-II en los sujetos estudiados.

Los niveles de CT fueron superiores al inicio del seguimiento de manera significativa. En el paciente con ERC subsidiaria de diálisis se recomienda (evidencia 2A) no iniciar tratamiento hipolipemiante si previamente no era subsidiario o bien, mantenerlo en caso contrario (evidencia 2C). En cambio, en los sujetos trasplantados se recomienda el inicio de una estatina independientemente de los niveles de colesterol (evidencia 2B) (186), y ello podría explicar la mejoría de niveles de CT al año del trasplante renal. Aunque el uso

de estatinas se realizó en un porcentaje similar al de otros estudios publicados (187), destaca que, hasta un 44,7% de sujetos trasplantados no recibían tratamiento hipolipemiante. La atorvastatina es el fármaco hipolipemiante más empleado en la muestra estudiada, probablemente por su eficacia y seguridad, pero no hay que olvidar su interacción con los inmunosupresores a través del citocromo P450.

Respecto a la inmunosupresión, las dosis de CNI y sus niveles sanguíneos fueron superiores al inicio del trasplante y ello se debe al mayor riesgo de rechazo del injerto renal durante el primer trimestre del trasplante. Al igual que ocurre en el estudio de Kristen A. Armstrong y sus colaboradores (81), nosotros no hemos encontrado relación significativa entre niveles de tacrolimus con el urato sérico al año del trasplante renal.

Sólo ha habido un evento cardiovascular, y ello podemos explicarlo por la selección pretransplante con un estudio exhaustivo de enfermedad cardiovascular. Tratándose además, de acuerdo con los criterios de exclusión, de sujetos cumplidores con el tratamiento y con las visitas médicas (188). En un estudio de 196 pacientes trasplantados recogidos entre 2003 y 2008, se analizaron marcadores de inflamación ($TNF\alpha$, IL-6, IL-2, PCR, receptor soluble de $TNF\alpha$ (sTNFR α), receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) y marcadores de peroxidación (partículas oxidadas de LDL (oxLDL)) 3 meses antes y 3 meses después del trasplante. Se observó que los pacientes

presentaban niveles superiores de sTNFR α e IL-6 a los 3 meses del trasplante sin observar diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores obtenidos antes del trasplante. Observaron que los pacientes con niveles superiores de IL-6 y sTNFR α tenían una mayor mortalidad, pero, ninguno de los factores de inflamación medidos a los 3 meses del trasplante fueron factores de riesgo independientes de mortalidad (189). En nuestra muestra, debido al único evento cardiovascular, no lo hemos podido relacionar con niveles de AU o con un perfil de marcadores endoteliales y de inflamación.

2. Niveles de ácido úrico sérico y función renal de la población estudiada

La hiperuricemia es una de las complicaciones más comunes en los trasplantados renales. De acuerdo con la definición de hiperuricemia empleada por otros estudios realizados en trasplantados renales (190), un 52,6% y 50% de los sujetos de la muestra tenían niveles altos de urato sérico a los 3 y 12 meses del trasplante, respectivamente. Impresiona la estabilidad de la uricemia durante el primer año postrasplante de los sujetos estudiados y ello se podría explicar por el estrecho seguimiento de los factores de riesgo cardiovascular (niveles de CT, cifras de TA, control de glucemia) y adecuado control del volumen intravascular. Un 34,2% de los sujetos llevaban diurético al año del trasplante, en cambio no hemos

observado asociación entre el uso dicho fármaco y los niveles de urato sérico. Sí que hemos constatado que los pacientes con peor función renal tenían niveles de uricemia más altos. La relación entre ambas variables ha sido débil en el caso de la creatinina (*r Pearson 0,44 a t1 y r Pearson 0,423 a t2*) y más notable en el caso del FG a los tres meses del trasplante (*r Pearson -0,668 a t1 y r Pearson -0,367 a t2*). En nuestro estudio hemos observado que la edad y el género también son factores independientes para los niveles de uricemia. Ello apoyaría la teoría de que los niveles de uricemia en la ERC no sólo dependen de la excreción renal (72). Por tanto, argumentamos a favor de que la hiperuricemia es el resultado de una fisiopatología multifactorial donde la excreción renal, edad, género y otros factores no estudiados por nosotros como por ejemplo los factores genéticos, estarían entrelazados. A diferencia de otros estudios, no hemos podido demostrar que el tiempo en diálisis previo al trasplante renal, el uso de diuréticos, la edad del donante o la presencia de síndrome metabólico influyan en los niveles de uricemia (191)(192).

3. Perfil endotelial y de inflamación

En este estudio, hemos encontrado una mejoría de VCAM ($p < 0,005$) e ICAM ($p < 0,0001$) al año del trasplante renal. Dentro de nuestros objetivos, no pretendíamos comparar el estado endotelial y de inflamación de los sujetos antes y después del trasplante, es

por ello por lo que no tenemos muestra sanguínea de los marcadores endoteliales en estado basal. Pero sí que hemos podido constatar una mejoría a lo largo del primer año de algunos de los marcadores de disfunción endotelial (VCAM, ICAM) independientemente de la función renal, pudiendo ello reafirmar los ya conocidos beneficios del trasplante renal para pacientes con ERC avanzada. En nuestro estudio, no hemos observado que la mejoría de ICAM y VCAM estuviera relacionada con los niveles de uricemia o con mejor función renal al año del trasplante. En el desarrollo de los análisis secundarios, como veremos posteriormente, no hemos encontrado relación de la mejoría de ICAM y VCAM con la edad ni con el género de los sujetos, ni con la edad del donante renal, ni con el control de factores cardiovasculares (mejor control tensional, ausencia de hábito tabáquico), ni con la pauta terapéutica habitual con estatina o con inhibidores del eje RAA (IECA o ARA-II) ni con el descenso de los niveles de inmunosupresión. Nuestras conclusiones son similares a las obtenidas en otro estudio retrospectivo de mayor tamaño muestral (91).

En cambio, y paradójicamente, la E-selectina ha presentado una tendencia al alza, llegando a ser significativa a los doce meses del trasplante ($p < 0,045$), sin presentar relación con el resto de nuestras variables estudiadas. Desconocemos la hipótesis fisiopatológica que pueda explicar dicha discordancia y dado el tamaño limitado de nuestra muestra, no hemos podido profundizar más en este aspecto. Sería interesante realizar estudios con mayor evidencia

científica y objetivos más ambiciosos para conocer si esa tendencia se mantiene en el tiempo. Otros estudios publicados tampoco observaron asociación entre deterioro de función renal y niveles de P-selectina y E-selectina en sujetos anticoagulados por una fibrilación auricular pero sí que obtuvieron relación entre el grado de injuria renal y la presencia de otras micropartículas endoteliales (173).

3.1. Según edad y género

Actualmente no existe rango de normalidad de marcadores de disfunción endotelial. Un estudio realizado en población sin enfermedad cardiovascular ni afectación hepática o renal observó que ICAM, P-selectina y E-selectina presentaban cambios dependientes de la edad y del género de manera que los varones presentaban niveles más elevados de algunos marcadores endoteliales respecto a las mujeres en estado fértil (193)(194)(195). Al analizar los parámetros estudiados estratificando por edad, los marcadores CD-40 y VCAM, así como la creatinina, presentaron una tendencia al alza en los pacientes con edad superior a 53 años (edad mediana de la muestra estudiada) a los 3 meses del trasplante renal. Más allá de los factores de riesgo cardiovascular conocidos como “clásicos”, como hemos recordado en nuestro trabajo, están emergiendo otros factores “no clásicos” sobre todo para explicar la etiopatogenia de la aterosclerosis. Existen datos que sugieren la

presencia de inflamación de bajo grado con el aumento de la edad en personas sin ERC (196). Por consiguiente, sería interesante profundizar en la posibilidad de que en nuestra población de trasplantados renales, el CD40 y VCAM puedan estar señalando un aumento de riesgo de eventos en esta subpoblación de sujetos más añosos o bien estén ligados a una peor función renal que varía según la edad del receptor.

En la población general, el género es un factor determinante en la progresión de la función renal asociada a la edad. Los estrógenos presentan funciones controvertidas de manera que mientras que la activación de los receptores alfa contribuye al desarrollo de hipertrofia glomerular y esclerosis, los receptores beta son renoprotectores. Los andrógenos son profibróticos y el ON disminuye más rápido en los hombres que en las mujeres (197). En nuestro análisis estratificado por género, las mujeres presentaron niveles inferiores de urato sérico y PCR al año de seguimiento, que se mantuvieron significativos en el análisis ajustado por parámetros de función renal. Los niveles inferiores de uricemia en mujeres son atribuidos al posible efecto uricosúrico de los estrógenos al actuar sobre el transportador URAT. En cambio, la diferencia de PCR entre ambos sexos ($p=0,025$) no era esperable. La PCR está aumentada en episodios cardiovasculares agudos como lo demuestran numerosos estudios y es un predictor de episodios cardiovasculares futuros en enfermos y en pacientes aparentemente sanos, con y sin hipercolesterolemia (126)(198)(119). En nuestro estudio, los sujetos

presentaron una media de PCR de 6,10 mg/l y 6,77 mg/l a los 3 y 12 meses de seguimiento, respectivamente. Según los datos de diferentes laboratorios de referencia, los valores normales de PCR se encuentran entre 0,6 y 6 mg/l, aumentando con el estímulo inflamatorio y alcanzando un pico máximo en 24 - 72 horas. En nuestra muestra la PCR no presentó relación con ninguna otra variable a estudio, y pensamos que la asociación de valores superiores de PCR con el género masculino pueda tratarse, con mayor probabilidad, de una causalidad secundaria a otros factores de confusión no tenidos en cuenta en el estudio (factores de riesgo cardiovascular, factores genéticos).

3.2. Según presencia de DM

Son muchos los estudios que buscan correlación entre la resistencia a la insulina con la hiperuricemia y la resistencia a la insulina con el $TNF\alpha$ como marcador de disfunción endotelial, siendo los resultados contradictorios en algunos casos (34)(102)(124).

En este estudio, los sujetos diabéticos presentaron niveles más altos de urato sérico con $p = 0,011$ transcurrido el primer año del trasplante renal. Dentro de la población diabética incluimos los dos sujetos que fueron receptores de un trasplante combinado pancreatorrenal, pero que continuaban requiriendo tratamiento con insulina, presentando, sin embargo, mejor control de HbA1c al ser portadores de un páncreas endocrino funcional. La

hiperuricemia en la DM, al igual que en el síndrome metabólico, se atribuye a una hiperinsulinemia subyacente en dichas enfermedades, debido a que la insulina disminuye la excreción del urato sérico (102). En cambio, hay estudios que afirman un papel patogénico de la hiperuricemia, precediendo en algunos casos a la hiperinsulinemia y, por consiguiente, siendo causa de la misma (199)(105). Esta teoría implicaría que, la modificación de los niveles del urato sérico podría modificar el desarrollo de la enfermedad de la DM en algunos pacientes (107)(108)(200). Nuestros resultados son similares a los obtenidos en otros estudios realizados en los que se demuestra una relación entre los niveles de urato sérico y DM (97)(201). A pesar de ello, nuestro trabajo no es comparable a estos estudios. Un metaanálisis publicado en 2013 estaba formado por un total de 7 estudios prospectivos, englobando un total de 32016 sujetos, de los cuales, ninguno padecía ERC (97). El estudio de Francesca Viazzi con un total de 8332 años/persona de seguimiento reveló que las personas con HTA primaria y niveles de AU superiores a 5,34 mg/dl (mujeres) y a 7,06 mg/dl (hombres) tenían aumentado el riesgo de desarrollar diabetes ($p = 0,0001$), incluso después del ajuste de factores de confusión como la función renal (201). En cambio, un estudio retrospectivo de 2748 sujetos trasplantados, observó un comportamiento del urato sérico en forma de curva J y, concretamente la población con DM, presentaba una mayor mortalidad cardiovascular con valores más bajos de uricemia (202). De acuerdo con la bibliografía comentada y la relación del AU con la ingesta de purinas en la dieta, el comportamiento en

curva J de la uricemia podría estar en relación con el IMC de los sujetos del estudio. De manera que, tanto la hiperuricemia asociada a la obesidad como, por el contrario, la hipouricemia que suele acompañar a una desnutrición proteica, estarían relacionadas con la menor supervivencia de los sujetos del estudio. Dada la escasa evidencia científica que disponemos en la población estudiada de trasplantados renales y en base a nuestros resultados, sería interesante plantear un estudio prospectivo aleatorizado con la potencia necesaria para valorar la predisposición a la diabetes tipo NODAT de los sujetos no diabéticos según niveles de urato sérico.

También pudimos observar una asociación positiva entre los sujetos diabéticos y los niveles de $\text{TNF}\alpha$ a los tres meses ($p = 0,06$) y al año del trasplante ($p = 0,033$). Como ya hemos comentado en la introducción, el $\text{TNF}\alpha$ se produce en adipocitos, macrófagos y células endoteliales y su expresión se correlaciona positivamente con la obesidad y con la resistencia a la insulina. El transporte de glucosa a través de la membrana celular se lleva a cabo por una familia de moléculas llamadas transportadoras de glucosa (GLUT). El GLUT4 se encuentra almacenado en el tejido muscular estriado, tejido muscular cardíaco y adipocito, siendo movilizadas las vesículas a la membrana celular por acción de la insulina, favoreciendo el movimiento de glucosa desde la sangre al interior de las células. El $\text{TNF}\alpha$ tiene múltiples efectos en el metabolismo, debido a su

efecto paracrino sobre los adipocitos y a efectos en el metabolismo hepático. Se ha descrito que el cultivo de adipocitos humanos con $TNF\alpha$ disminuye la expresión del mRNA de GLUT4, siendo ello un mecanismo de hiperglucemia (203). También se ha observado que algunos polimorfismos en genes de $TNF\alpha$ se han asociado con mayor hiperplasia neointimal y mayor predisposición a la trombosis de la fístula arteriovenosa (FAV) para hemodiálisis (204). Por tanto, los resultados obtenidos en nuestro estudio son relevantes clínicamente ya que pueden replantear la necesidad de nuevos marcadores de disfunción endotelial en la población diabética con injerto renal funcionante, más allá de los estándares de control glucémico ya conocidos, y, sobre todo, servir como punto de partida para el desarrollo de estudios más ambiciosos en el campo de la diabetes y trasplante renal.

3.3. Según IMC

La ganancia de peso es un hecho frecuente en el trasplante renal. La prevalencia de obesidad antes del trasplante oscila entre el 10% (205) y el 19% (206)(207), similar a la población general, afectando en el postrasplante al 36% de los sujetos. Un trabajo observacional, prospectivo y unicéntrico realizado en 31 receptores de trasplante renal de donante vivo, observó un incremento ponderal a los tres y doce meses tras el trasplante. Mediante técnica de absorciometría, observaron que el aumento se debía a ganancia de masa grasa y

resistencia a la insulina, sin incrementos en la masa muscular ni en el compartimento de líquido corporal (208). El urato sérico se ha postulado como un posible factor causante del síndrome metabólico en la población general sin trasplante renal. Un estudio retrospectivo publicado en 2007 (109) con datos de 8669 participantes observó que, en el caso de los adultos americanos, la prevalencia del síndrome metabólico aumentaba sustancialmente cuando existía hiperuricemia. Esta observación iría a favor del mecanismo de hiperuricemia explicado previamente en la introducción y observado en sujetos con ingesta excesiva de fructosa (112)(113)(114). Concretamente en la dieta americana, la ingesta de fructosa puede ascender hasta los 110 gr al día entre azúcares añadidos y los siropes con alto contenido en fructosa (209).

En nuestro estudio, la mayoría de los sujetos presentaron normopeso a los tres y doce meses del trasplante. No hemos podido comparar si existen diferencias en el balance ponderal durante el primer año del trasplante renal según niveles de uricemia porque no se han observado cambios significativos en el IMC durante los dos periodos del estudio. En el caso de los sujetos con trasplante renal, a las causas habituales de hiperuricemia debemos añadir la presencia de inmunosupresión. Fármacos como la prednisona y CNI favorecen la hiperuricemia y obesidad a través de la generación de resistencia a la insulina. El esquema de inmunosupresión de mantenimiento que se utilizó en los sujetos del estudio fue la triple terapia con corticoide, CNI y ácido micofenólico. La corticoterapia fue

metilprednisolona 500 mg intravenoso el día del trasplante, metilprednisolona 125 mg intravenoso el 1º día postrasplante e inicio de prednisona 20 mg oral a partir del 2º día postrasplante. Posteriormente se inició la reducción progresiva en 2,5 mg cada 15 días hasta llegar a 5 mg oral al día que se mantuvo de forma crónica. No hemos podido comparar si existen diferencias en el balance ponderal durante el primer año del trasplante renal según esquema de inmunosupresión porque no se han observado cambios significativos en el IMC durante los dos periodos del estudio.

Por consiguiente, consideramos relevante remarcar que no hemos podido constatar la tendencia descrita al aumento de peso durante el primer año del trasplante renal, como se postula en algunos estudios (177). El equipo médico y de enfermería de la unidad de trasplante del centro investigador realizan un seguimiento estrecho del peso de los sujetos, especialmente en el postrasplante inmediato, pudiendo ser una causa probable de los resultados obtenidos en nuestra muestra.

3.4. Según tratamiento con IECA o ARA-II

Los sujetos en tratamiento con inhibidores del eje RAA como los IECA o ARA-II presentaron niveles inferiores de P-selectina a los 3 meses del trasplante, perdiendo la significación al final del seguimiento, sin observar relación con el AU.

Cómo hemos visto en la introducción, la P-selectina (CD62P) se expresa siempre y está almacenada en gránulos citoplasmáticos de plaquetas y células endoteliales. Nuestros resultados irían a favor de los conocidos efectos beneficiosos sobre el endotelio de los IECA o ARA-II (210)(211).

La relación entre IECA o ARA-II y AU se ha postulado en la posible activación del eje RAA inducido por la hiperuricemia y en la reducción de los niveles de urato sérico con la inhibición del eje RAA (212). En el estudio de McMullan y colaboradores (40) un total de 120 sujetos con $FG > 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ fueron incluidos y aleatorizados a la toma de probenecid o alopurinol durante 8 semanas si presentaban niveles de AU $> 3 \text{ mg/dl}$. No observaron diferencias en la actividad del eje RAA a nivel renal, medido con aclaramiento del PAH en fase meseta antes y después de la toma de captopril, con sodio en orina $> 150 \text{ mmol}$ al día en posición supina. Tampoco observaron diferencias en la PA media y PA nocturna. Aunque nuestros datos obtenidos estarían en la misma línea, consideramos que se necesitan ensayos clínicos en trasplantados renales con mayor evidencia científica que nuestro estudio para aclarar la relación entre HTA, eje RAA y niveles de uricemia. Otro estudio retrospectivo publicado en 2015 con 100 pacientes trasplantados observó una relación significativa entre la hiperuricemia (AU $> 6.5 \text{ mg/dl}$ en 2 analíticas consecutivas) con HTA, rigidez arterial y dislipemia durante el primer año postrasplante (190). Nuestros resultados irían en contra de las conclusiones publicadas en estudios

como el LIFE (36) o el SURPHER (37). Ambos estudios relacionaban la mejoría de resistencias periféricas y de TA con el tratamiento de la hiperuricemia, pero no con las cifras de urato sérico. En el caso del estudio SURPHER, el tratamiento hipouricemiante se realizó con alopurinol y se señaló la actividad de la XO como la enzima productora de especies reactivas causantes de la disfunción endotelial. Sin embargo, en el estudio LIFE se empleó el probenecid, fármaco que, como ya hemos visto, actúa como uricosúrico sin actividad inhibitoria de la XO. Es por ello por lo que, dada la evidencia que desprende las conclusiones del LIFE tratándose de un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, consideramos que no se debería descartar al AU como causante o coadyuvante de la HTA en pacientes adultos con riesgo cardiovascular, siendo nuestro estudio de baja potencia para poder haber observado diferencias en este campo.

3.5. Según presencia de MAU

Hemos encontrado una asociación significativamente negativa entre la presencia de albuminuria con FG y, por el contrario, una asociación significativamente positiva entre la presencia de albuminuria y niveles de urato sérico a los tres meses del trasplante y CD40 a los doce meses del trasplante. Otros marcadores de inflamación y disfunción endotelial (PCR, P-selectina, VCAM) han presentado tendencia al alza en presencia de albuminuria, pero sin presentar

asociación significativa con niveles superiores de MAU a los tres y doce meses del trasplante. El estudio de una posible asociación entre hiperuricemia y MAU se inició en el siglo XIX, no siendo los resultados concluyentes. Un estudio observacional y transversal con un total de 6771 sujetos sin antecedentes cardiovasculares, objetivó que los niveles de AU y MAU eran mayores en pacientes con pre-hipertensión (TAS entre 120-140mmHg o TAD entre 80-90mmHg) que en pacientes normotensos (43). Un estudio coreano prospectivo observó una relación significativa entre los niveles de hiperuricemia y desarrollo de MAU en varones (44). En cambio, otros estudios más recientes han señalado al AU y a la MAU como marcadores de patología cardiovascular (42).

Como ya hemos visto previamente en la introducción, la albuminuria se relaciona con la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con y sin diabetes y con la hiperuricemia (41)(43). Así mismo, la evolución de la albuminuria está relacionada con el pronóstico del paciente con ERC (*Figura 2*). De acuerdo con los resultados de nuestro estudio, esta asociación podría explicarse por una disfunción endotelial o inflamación crónica de bajo grado, comportándose el urato sérico como un marcador endotelial. Otros trabajos de mayor potencia estadística han llegado a esta conclusión, tras observar la misma relación entre MAU y niveles de marcadores de inflamación y de oxidación (213)(214). Por consiguiente y, de acuerdo con la literatura publicada, creemos que el urato sérico podría comportarse al igual que la MAU, como marcador sistémico de

sufrimiento endotelial, indicando la existencia de inflamación y disfunción endotelial en pacientes con trasplante renal siendo, lo señalado, uno de los factores más precoces de desarrollo de aterosclerosis (215).

3.6. Según infección de CMV

Los sujetos con infección de CMV a lo largo del primer año posttrasplante (4 sujetos en total) se caracterizaron por presentar valores más elevados de $TNF\alpha$ a los tres meses del seguimiento.

El manejo de la profilaxis antiviral frente al CMV tras el trasplante renal se realizó con valganciclovir ajustado a función renal hasta el día 90 y a partir de ese momento, se solicitó carga viral quincenal hasta el día 180 (manejo *preemptive*). El primer control analítico de nuestro estudio que incluía marcadores de inflamación y disfunción endotelial fue extraído a los 3 meses del trasplante, coincidiendo con la retirada de la profilaxis antiviral. En cambio, sólo uno de los sujetos presentó carga viral positiva a los tres meses mientras que en el resto de los sujetos se detectó la infección por CMV entre el cuarto y sexto mes del trasplante. Ello nos lleva a plantearnos si la positividad de marcadores de disfunción endotelial secundaria a la infección por CMV podría predecir a la positividad de su carga viral en suero. Existen estudios realizados en modelos murinos que relacionan la infección de CMV con disfunción endotelial y elevación

de $\text{TNF}\alpha$ en injerto renal (216)(217). Esta relación de CMV y $\text{TNF}\alpha$ como potencial marcador de inflamación y daño endotelial fue evaluada en estudios de mortalidad cardiovascular. Un estudio realizado en 1468 personas añosas de origen latino encontró que los sujetos con títulos superiores de anticuerpos frente al CMV presentaban mayor incidencia de mortalidad, independientemente de la edad, género y enfermedad de base. En este mismo estudio, el test de Sobel sugería que parte de la relación entre CMV y la mortalidad cardiovascular era mediada por $\text{TNF}\alpha$ e IL-6 (218). Muchos mecanismos han sido propuestos para explicar la relación del CMV con la inflamación, cáncer y mortalidad (219)(220).

Los niveles de uricemia fueron superiores en los sujetos con infección por CMV al año de seguimiento. Otro estudio realizado en modelos murinos con inoculación en el sistema nervioso central de CMV, observó signos transitorios de deterioro neurológico coincidiendo con concentraciones de AU en los tejidos de animales infectados mucho más elevadas que en los animales de control. El examen histológico reveló signos de isquemia focal en los animales infectados con CMV, con cambios de células isquémicas (221). Estos resultados indicarían que el AU podría ser un marcador sensible de la disfunción endotelial resultante secundaria a la infección por CMV.

En definitiva, nuestras observaciones nos permiten plantear al $\text{TNF}\alpha$ y al urato sérico como posibles marcadores de disfunción

endotelial e inflamación secundarios a la infección de CMV en sujetos con trasplante renal, siendo el $\text{TNF}\alpha$ mucho más precoz que el urato sérico. Se trata de unas observaciones que deben ser leídas con cautelas debido a las limitaciones propias del estudio, pero, siendo conscientes de la relevancia clínica que supondrían, vemos la necesidad de iniciar estudios para poder inferir con mayor evidencia científica sobre el papel del $\text{TNF}\alpha$ y urato sérico en la población con trasplante renal e infección de CMV.

3.7. Según presencia de RFI

Los sujetos de la muestra que padecieron RFI presentaron parámetros de inflamación como la PCR y de disfunción endotelial como el VCAM más elevados a los tres meses del trasplante que los sujetos con función inicial del injerto renal. Ello podría traducir la presencia de una mayor inflamación en los sujetos con RFI. Al año del trasplante, la PCR presentó niveles significativamente superiores en los sujetos que habían tenido RFI frente a aquellos con función renal inicial.

La PCR es una proteína inflamatoria reactante de fase aguda, de síntesis hepática, cuya producción viene inducida por citoquinas como la IL-1, IL-6 o el $\text{TNF}\alpha$. A su vez, la PCR estimula la expresión de ICAM y VCAM por el endotelio e incrementa la producción de otras citoquinas (125). Los sujetos con RFI no presentaron valores

más elevados de TNF- α como sería esperable de acuerdo con la fisiopatología descrita. Aunque, por otro lado, el TNF α no sólo es producido por las células endoteliales como veíamos anteriormente, sino también por los adipocitos y fundamentalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a infecciones. Por tanto, parece ser que en nuestros pacientes la PCR podría haber sido inducida más por otras citoquinas tipo interleucinas como la IL-1, IL-6, no estudiadas, que por el TNF α . En la misma línea que nuestros resultados, un ensayo clínico observó que no había menor incidencia de RFI cuando se trataban los riñones con antiTNF α en las máquinas de perfusión, infiriendo con ello, un escaso papel del TNF α en el proceso isquemia-reperfusión (222). En marzo de 2018 se publicó un estudio retrospectivo de 544 biopsias realizadas por protocolo al año del trasplante renal para evaluar la relación entre los marcadores sistémicos de inflamación con los hallazgos anatómopatológicos. En el análisis multivariante observaron que la PCR era un factor independiente de rechazo subclínico en las biopsias renales por protocolo. También observaron que la presencia de cultivo de orina positivo en el momento de la biopsia renal era factor independiente de rechazo subclínico, sin poder descartar, por tanto, que la elevación de la PCR estuviera más relacionada con la inflamación secundaria a la infección de orina que al rechazo subclínico (223). Hay que destacar que la PCR es una proteína con elevada sensibilidad, pero escasa especificidad y al igual que discutíamos con los resultados obtenidos según el género, estas observaciones deben ser leídas con cautela, dado que se trata de un

estudio observacional y hay factores de confusión no tenidos en cuenta.

3.8. Según presencia de rechazo

En nuestro estudio no hemos observado relación entre los marcadores de disfunción endotelial y episodios de rechazo. De acuerdo con la clasificación de Banff (159), todos los rechazos fueron agudos siendo dos de ellos de tipo 2A al primer mes, 1A al tercer mes y dos 1B al décimo y decimosegundo mes postrasplante. Actualmente los aloanticuerpos son los biomarcadores empleados para predecir rechazo de tipo humoral en el trasplante renal y establecer posibles estrategias de desensibilización. Los aloanticuerpos son los anticuerpos resultantes de la exposición de un individuo a los antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) de otro individuo de la misma especie siendo las causas principales de inmunización las transfusiones, los trasplantes previos y los embarazos. Hay diferentes métodos para la detección de anticuerpos, siendo la técnica Luminex la que aporta mayor sensibilidad y especificidad (224). En contra de lo reportado en otros trabajos (225), no hemos encontrado asociación entre el aumento de E-selectina observado al primer año del trasplante y la presencia de rechazo. Desconocemos las razones de esta discordancia, pudiendo ser debido al tamaño muestral, limitaciones de la propia técnica o bien factores de confusión no controlados en el estudio.

Los niveles de uricemia a los tres y doce meses del trasplante tampoco se relacionaron con episodio de rechazo durante el primer año postrasplante. Nuestros datos eran esperables de acuerdo con las observaciones publicadas en el estudio FAVORIT (168). Tras analizar niveles de urato sérico de 3512 sujetos trasplantados renales, no observaron que la hiperuricemia se relacionara con la presencia de eventos cardiovasculares, mortalidad o disfunción del trasplante renal. Nuestro trabajo no es comparable con el estudio FAVORIT, por sus diferentes objetivos y siendo su gran fortaleza su tamaño muestral. No obstante, el rechazo del injerto renal es una causa de baja supervivencia del injerto renal y por ello, pensamos que los resultados obtenidos irían en la misma línea de las observaciones realizadas por los compañeros del estudio FAVORIT.

Por otro lado, hemos observado que los sujetos con rechazo presentaron aumento de PCR a los 12 meses del trasplante siendo la $p < 0,054$. Esta elevación de PCR puede traducirse como consecuencia del estado inflamatorio y estimulación inmunitaria que genera el propio rechazo. La falta de significación probablemente se deba al tamaño muestral. Aun así, no podemos inferir que la elevación de PCR en estos pacientes sea por la presencia de rechazo, dada la baja especificidad de dicha proteína inflamatoria y la presencia de factores de confusión no controlados en un estudio observacional.

3.9. Según niveles de uricemia

La mayor controversia con la hiperuricemia asintomática no se basa, por tanto, en cuestionar su prevalencia, sino en conocer su papel en las enfermedades cardiovasculares como es la ERC.

Como ya se ha comentado previamente en el apartado de *Perfil endotelial y de inflamación de la muestra*, hemos encontrado una correlación positiva y de plausibilidad biológica ya conocida entre la función renal y niveles de uricemia. Los ensayos sobre función endotelial en pacientes con hiperuricemia y otros factores concomitantes de riesgo cardiovascular como DM o insuficiencia cardíaca, muestran resultados contradictorios (226) y, a día de hoy, la teoría más aceptada es que el efecto beneficioso del alopurinol no sea por la reducción de los valores del AU, sino por la inhibición de la XO (227). Es decir, que el AU no constituya un factor de riesgo *per se* para el endotelio vascular y las enfermedades cardiovasculares. Ello dejaría pendiente de explicar las conclusiones obtenidas por otros estudios como el LIFE(36). Nosotros hemos podido observar que los sujetos del estudio con niveles de uricemia por encima del cuartil 3 de la muestra (niveles superiores a 7,42 mg/dl y 7,45 mg/dl a los tres y doce meses del trasplante, respectivamente) estaban asociados con niveles superiores de TNF α y VCAM a los tres meses del trasplante renal y niveles superiores de MAU al año. En cambio, los sujetos con niveles de urato sérico igual o inferior a

7,45 mg/dl presentaron niveles superiores de ICAM al año del trasplante. Este hallazgo no era esperable; por un lado, por la mejoría significativa observada en los valores de ICAM al año del trasplante renal ($p < 0,0001$) y, por otro lado, por las observaciones descritas por otros estudios realizados en modelos murinos en los que observaron que la infusión de AU promovía mayor inflamación con aumento de la expresión del ARN mensajero de la ICAM-1 (228). En cambio, no debemos olvidar la descrita curva J del AU sobre el endotelio. En 2006 se publicó un estudio de pacientes incidentes en terapia renal sustitutiva con una media de FG 6,4 ml/min/1,73 m² con un seguimiento medio prospectivo de 27 meses. La muestra se dividió en quintiles de urato sérico y observaron una asociación en curva J, es decir, tanto los sujetos con urato sérico más alto como los sujetos con el urato sérico más bajo presentaban mayor mortalidad. A diferencia de nuestro estudio, el AU se relacionó positivamente con los niveles de ICAM-1. Cabe destacar que son dos estudios con poblaciones no comparables, ya que no eran portadores de injerto renal funcionante, hasta el 88% de sujetos eran HTA, la media de FG era de 6,4 ml/min/1,73 m² y la media de urato sérico era 7 mg/dl (92). En otro estudio, la muestra poblacional sí que estaba constituida por 281 trasplantados renales y también se subdividió en quintiles para observar un comportamiento en curva J del urato sérico en los riñones trasplantados de donante vivo (132). En este caso, no se midieron marcadores endoteliales. De manera que, de acuerdo con el carácter exploratorio de nuestro trabajo, sería interesante conocer si esta tendencia se reafirma y

se mantiene en el tiempo y conocer si se trata de un epifenómeno de otro proceso concurrente como la inflamación asociada a desnutrición y valores más bajos de urato sérico o, bien, si ciertamente se asocia a la presencia de mayor rigidez vascular, peor progresión del trasplante renal y mayor número de eventos cardiovasculares. Todo ello, mediante otros proyectos con métodos más rigurosos, sofisticados y costosos como por ejemplo es la medición de ARN mensajero de marcadores endoteliales. Obviamente, y de acuerdo con lo discutido en base a las observaciones realizadas, no podemos inferir que la hiperuricemia participe en la disfunción endotelial e inflamación en el primer año del trasplante renal, tratándose de un estudio observacional sin control de los factores intercurrentes que puedan afectar de manera independiente a los diferentes parámetros.

Por otro lado, dado que la categorización de los valores de urato sérico es metodológicamente discutida, para conocer mejor las escasas asociaciones resultantes, procedimos a realizar diagramas de correlación con los marcadores endoteliales contemplados en el estudio. En este caso, no encontramos correlación entre niveles de urato sérico y niveles de marcadores de inflamación (TNF α , IL-10, PCR) ni de disfunción endotelial (CD40, E-selectina, P-selectina, ICAM, VCAM) estudiados a los tres y doce meses del trasplante renal. Este dato iría en contra de algunos estudios experimentales que muestran beneficio endotelial con la reducción de los niveles de urato sérico (74)(229)(230). Con el objetivo de

esclarecer la posible razón por la cual no aparecía relación entre niveles de uricemia y marcadores de disfunción endotelial e inflamación, existiendo asociaciones entre ambas, estudiamos la existencia de relación de ambas variables con la función renal a los tres y doce meses del trasplante. Pudimos observar la existencia de correlación entre parámetros de función renal (creatinina y FG) con urato sérico y, además en proporción al daño renal. Esta relación se explicaría, como ya comentábamos previamente en otros apartados, por el aumento del urato sérico en presencia de cualquier causa que compromete el flujo plasmático renal a pesar de una mayor excreción a través del tubo digestivo (72). En la misma línea, otros estudios concluyeron que la concentración de urato sérico en pacientes con ERC dependía inequívocamente de las alteraciones hemodinámicas renales (73). Ciertamente es que, como ya adelantábamos en este mismo apartado, la correlación que hemos observado entre urato sérico y creatinina es poco significativa, haciéndose más notable con el FG a los tres meses del trasplante. Como se explicaba en las variables, el centro investigador empleó la ecuación CKD-EPI para la medición del FG. En dicha ecuación entran los valores de creatinina en mg/dl, la edad en años y el género (hombre/mujer). Y como ya hemos argumentado, la edad y el género también son factores independientes de hiperuricemia. Así mismo, hemos encontrado una correlación positiva entre la función renal y niveles de PCR, TNF α y CD40 a los tres meses del trasplante. Sabemos que la ERC se caracteriza por su alto riesgo cardiovascular, principalmente secundario al efecto nocivo tisular y

vascular de las toxinas urémicas, algunas de las cuales, como la homocisteína, poseen propiedades aterogénicas y protrombóticas debido a un efecto directo sobre las células endoteliales o sobre las células vasculares lisas (68)(69). La relación entre inflamación y aterosclerosis en la población general ha sido ampliamente estudiada considerándose un factor de riesgo cardiovascular (231)(232). En la ERC, la inflamación y disfunción posterior del endotelio se caracteriza tanto por una disminución de antioxidantes como por un aumento en la producción de radicales de oxígeno (233). El riñón es un órgano altamente metabólico, rico en reacciones de oxidación mitocondriales, las cuales lo hacen más vulnerable a los radicales libres generados. Enzimas como la mieloperoxidasa y la XO han sido implicadas en la patogénesis de la aterosclerosis y aumento del riesgo cardiovascular en sujetos con ERC (234)(235). Nosotros hemos podido observar que el deterioro del injerto renal al tercer mes del trasplante se correlaciona con el marcador de daño endotelial CD40 y los marcadores de inflamación $TNF\alpha$ y PCR, pero no hemos hallado relación con los niveles de urato sérico. No pudimos observar esta relación al año de seguimiento, siendo dos las explicaciones más probables; la limitada potencia estadística del estudio por el tamaño de la muestra o, bien, debido a niveles de inflamación mínimos o inexistentes al año de seguimiento salvo, como ya se ha discutido anteriormente, en el subgrupo de pacientes con RFI. La asociación positiva que hemos observado entre CD40, PCR y $TNF\alpha$ y la función renal nos reafirma en nuestro empeño de considerar al trasplantado renal como un

paciente de alto riesgo cardiovascular, siendo el principal causante de este estado proinflamatorio, el acúmulo de toxinas urémicas. De acuerdo con nuestros hallazgos, no hemos observado que el AU pueda constituir una toxina urémica que conlleve disfunción endotelial o inflamación en el paciente con trasplante renal. Un ensayo prospectivo evaluó los niveles de moléculas relacionadas con estrés oxidativo, metabolismo de las purinas y eventos cardiovasculares en 61 pacientes con ERC (FG < 60 ml/min/1,73 m²) y los comparó con sujetos sanos. Observaron que la actividad de la XO era predictor independiente de eventos cardiovasculares en ERC y hemodiálisis, independientemente de los niveles de AU (235). En la misma línea argumentativa, en nuestro estudio no hemos encontrado un perfil endotelial y de inflamación asociado a los niveles de urato sérico, evidencia que iría a favor del papel del AU como un marcador de gravedad en la ERC, sin causalidad en la progresión de la disfunción renal. Aún así, no se puede olvidar que el AU constituye una molécula de extrema complejidad envuelta en reacciones tanto de carácter oxidante como antioxidante según condiciones fisicoquímicas y medio celular (13). Es por ello por lo que nuestras observaciones sobre el urato sérico no pueden ser extrapoladas a niveles de AU intracelular o bien a niveles de urato sérico en otra población de menor riesgo cardiovascular.

4. Limitaciones

A la hora de interpretar nuestros resultados tenemos que tener en cuenta las limitaciones propias de nuestro estudio, que serían:

- El tamaño de la muestra: Se trata de un estudio unicéntrico con un tamaño de muestra limitado y, ello, podría explicar la falta de significación estadística en alguno de los análisis realizados. La limitación del tiempo y la dificultad en la práctica real para la inclusión de pacientes ha hecho que nuestra muestra sea más pequeña que la que deseábamos para obtener mayor potencia estadística. Creemos que sería interesante continuar el estudio con una muestra mayor de sujetos y mayor tiempo de seguimiento.
- Factores de confusión: el efecto antioxidante y antiinflamatorio de otros tratamientos farmacológicos puede desempeñar un papel protector sobre el endotelio vascular en pacientes con injerto renal funcionante. Junto con estos fármacos, la presencia de otras enfermedades cardiovasculares, dificultan la lectura de parámetros clínicos.
- Limitaciones propias en los métodos de determinación de marcadores de inflamación y daño endotelial: se siguen considerando técnicas dificultosas por la labilidad térmica de las moléculas con unas condiciones preanalíticas muy estrictas (rápida centrifugación y ultracongelación) y la carencia de patrones universales que dificultan la transferibilidad de los resultados.

- Financiación del proyecto: aunque el servicio dispone de presupuesto para realizar varios de los apartados del proyecto, se buscó la financiación de becas nacionales e internacionales sin éxito. Ello impidió aumentar el tamaño muestral y realizar otras técnicas que hubieran ayudado en el diagnóstico como IL-6, fibrinógeno funcional, actividad de XO, microRNAs, productos avanzados de oxidación de proteínas, factores de crecimiento endotelial o medición de marcadores por espectrometría de masas.

Nuestro estudio tiene limitaciones, así como varias fortalezas que deben mencionarse.

Se trata de un estudio prospectivo de 38 pacientes con injerto funcionante con seguimiento durante los primeros 12 meses tras el trasplante que se aproxima notablemente a la realidad de la práctica habitual del centro investigador. Los marcadores endoteliales y de inflamación se midieron en el mismo laboratorio favoreciendo la escasa variabilidad intraensayo. Hemos podido recopilar la totalidad de la información específica sobre el manejo clínico de nuestros pacientes a través de las notas de evolución de los facultativos. Cierto es que no recopilamos información específica sobre la dosis de hipouricemiantes. Sin embargo, no pensamos que esto afecte al mensaje central de nuestro estudio, que trata sobre los valores de AU independientemente de su manejo terapéutico.

5. Conclusiones

El estudio “Efecto de la hiperuricemia en el endotelio y en la función renal de pacientes con trasplante renal” ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

1. La mitad de los pacientes presentaron hiperuricemia a los tres y doce meses del trasplante renal, que está relacionada con peor función renal. A lo largo del primer año observamos una mejoría de algunos marcadores de inflamación y daño endotelial (VCAM e ICAM) independientemente de la función renal, pudiendo ello reafirmar los ya conocidos beneficios del trasplante renal para pacientes con ERC avanzada.
2. En el estudio comparativo de los pacientes según perfiles hemos podido observar que los sujetos más jóvenes de la muestra presentaron niveles inferiores de creatinina y VCAM a los tres meses del trasplante y de CD40 al año de seguimiento en comparación con los sujetos de mayor edad. No se observaron diferencias en los niveles de urato sérico en función de la edad.
3. Los hombres presentaron niveles de urato sérico superiores a los niveles de las mujeres, lo que podría estar relacionado con el posible efecto uricosúrico de los estrógenos.

4. Los sujetos con diabetes (incluyendo aquellos que desarrollaron diabetes NODAT) presentaron valores mayores de urato sérico y de $\text{TNF}\alpha$ que los sujetos no diabéticos al año de seguimiento, que podría estar relacionado con un mayor daño endotelial e inflamación.

5. El tratamiento antihipertensivo en el postrasplante inmediato influye en los niveles de marcadores endoteliales. Los pacientes tratados con IECA o ARA-II presentaron niveles inferiores de P-selectina respecto a los pacientes sin tratamiento, sin relación con los valores de ácido úrico, aunque no se debería descartar el ácido úrico como causante o coadyuvante de la hipertensión arterial en pacientes adultos con riesgo cardiovascular, siendo nuestro estudio de baja potencia para poder haber observado diferencias en este campo.

6. La presencia de MAU se correlacionó con niveles más elevados de urato sérico y de CD40 a los doce meses del trasplante renal, lo que sugiere que el urato sérico podría comportarse, al igual que la MAU, como marcador sistémico de inflamación y sufrimiento endotelial en pacientes con trasplante renal.

7. El subgrupo de pacientes que desarrolló infección por CMV presentó niveles más elevados de $\text{TNF}\alpha$ al tercer mes y de urato sérico al decimosegundo mes del trasplante renal, lo que sugiere que el $\text{TNF}\alpha$ y el urato sérico podrían ser marcadores de disfunción endotelial e inflamación secundarios a la infección por CMV en sujetos con trasplante renal, siendo el $\text{TNF}\alpha$ mucho más precoz que el urato sérico.
8. El RFI se relacionó con la presencia de marcadores sistémicos de inflamación y daño endotelial al tercer mes del trasplante, concretamente con la PCR y VCAM, manteniendo en el caso de la PCR una asociación significativa al año del trasplante. Los episodios de rechazo no presentaron relación con marcadores de disfunción endotelial ni con los niveles de uricemia a los tres y doce meses del trasplante.
9. Aunque los pacientes con niveles de uricemia por encima del cuartil 3 presentaron niveles superiores de $\text{TNF}\alpha$ y VCAM a los tres meses del trasplante y de MAU a los doce meses, en el análisis de correlación no hemos observado relación positiva entre niveles de urato sérico con marcadores de disfunción endotelial y de inflamación a los tres y doce meses del trasplante. Por ello, no podemos inferir que la uricemia sea causante, al menos parcialmente, de la disfunción endotelial e inflamación en el primer año del trasplante renal.

10. Existe una correlación entre parámetros de función renal (creatinina y FG) con el urato sérico. Esta relación se explicaría por el aumento del urato sérico en presencia de cualquier causa que compromete el flujo plasmático renal.
11. La hiperuricemia del paciente trasplantado renal sería el resultado de una fisiopatología multifactorial donde la excreción renal, edad, género y otros factores no estudiados por nosotros, como por ejemplo los factores genéticos, estarían entrelazados. A diferencia de otros estudios, no hemos podido demostrar que el tiempo en diálisis previo al trasplante renal, el uso de diuréticos, la edad del donante o la presencia de síndrome metabólico influyan en los niveles de uricemia.
12. Finalmente, nuestros resultados muestran la relación existente entre el ácido úrico y los marcadores de disfunción endotelial e inflamación en el paciente trasplantado renal, aunque no permiten identificar si el ácido úrico es el causante de estas. Este es el primer estudio de estas características y apoyaría la necesidad de plantear y desarrollar otros ensayos más ambiciosos y con objetivos más robustos que permitan demostrar la posible relación causal del ácido úrico con la disfunción endotelial y la inflamación, y que permitan diseñar nuevas estrategias terapéuticas en el manejo del paciente sometido a trasplante renal.

Bibliografía

1. Sorensen LB, Levinson DJ. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron*. 1975;14(1):7-20.
2. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40(3):355-60.
3. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(9):1402-8.
4. Seegmiller JE. The acute attack of gouty arthritis. *Arthritis Rheum*. 1965; 8(5):714-25.
5. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21.
6. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887): 447-52.
7. Bover Sanjuán, Jordi Cebollada, Jesús , Escalada J, , Esmatjes, Enrich Fácila L, , Gamarra J, Górriz Teruel, Jose Luís Gràcia S, Hernández J, , Llisterri Caro JL, et al. Documento de consenso sobre la Enfermedad Renal Crónica C rónica. *Soc Española Bioquim Clin y Patol Mol*. 2012;49.
8. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Lillo JL. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: Role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes*. 2010;34(3):454-61.
9. Lin KC, Lin HY, Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin- Hu, Kinmen. *J Rheumatol*. 2000;27(4):1045-50.
10. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):851-865.
11. Cameron JS, Hicks J. Frederick Akbar Mahomed and his role in the description of hypertension at Guy's Hospital. *Kidney Int*. 1996;49(5):1488-506.
12. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1981;78(11):6858-62.
13. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. In: *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2008;27(6):608-19.
14. Maxwell a J, Bruinsma K a. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity.

- Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1850-8.
15. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7-13.
 16. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;34(1):144-50.
 17. Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nephron.* 2001;87(4):333-9.
 18. Zhang K, Gao B, Wang Y, Wang G, Wang W, Zhu Y, et al. Serum uric acid and renal transplantation outcomes: At least 3-year post-transplant retrospective multivariate analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133834.
 19. Vidal Group. *Vademecum: Su fuente de conocimiento farmacológico.* Madrid; Barcelona. 2015.
 20. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol.* 1999;5(2):49-55.
 21. Pila Pérez R, Pila Peláez R, Vázquez Pérez LA, Pérez Marrero C. Reacción adversa por alopurinol: reporte de un caso TT - Adverse reaction to allopurinol. *Arch méd Camaguey.* 2005.
 22. Chessman D, Kostenko L, Lethborg T, Purcell AW, Williamson NA, Chen Z, et al. Human Leukocyte Antigen Class I-Restricted Activation of CD8+ T Cells Provides the immunogenetic basis of a systemic drug hypersensitivity. 2008;28(6):822-32.
 23. White WB, Hunt B, Becker MA, Whelton A, Borer JS, Gorelick PB, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378;(13):1200-1210.
 24. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature.* 2005;438(7064):6.
 25. Gillen M, Valdez S, Zhou D, Kerr B, Lee CA, Shen Z. Effects of renal function on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lesinurad in adult volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2016;1;10:3555-62.
 26. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
 27. Pk W, Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Ovbiagele B, Casey DE, et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association T. *Journal of American College of Cardiology.* 2017;71(6):e13-e115.
 28. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol.* 2007;39(4):1227-33.

29. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1887-94.
30. Kostka-Jeziorny K, Uruski P, Tykarski A. Effect of allopurinol on blood pressure and aortic compliance in hypertensive patients. *Blood Press*. 2011;20(2):104-10.
31. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(8):924-32.
32. Feig DI. The role of uric acid in the pathogenesis of hypertension in the young. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(6):346-52.
33. Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148-56.
34. Nakagawa T. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *AJP Ren Physiol*. 2005;290(3):F625-31.
35. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocrine Reviews*. 2009;30(1):96-116.
36. Greve AM, Olsen MH, Bella JN, Lønnebakken MT, Gerds E, Okin PM, et al. Contrasting hemodynamic mechanisms of losartan- vs. atenolol-based antihypertensive treatment: A LIFE study. *Am J Hypertens*. 2012;25(9):1017-23.
37. Saddekni MB, Saag KG, Dudenbostel T, Oparil S, Calhoun DA, Sattui SE, et al. The effects of urate lowering therapy on inflammation, endothelial function, and blood pressure (SURPHER) study design and rationale. *Contemp Clin Trials*. 2016;50:238-44.
38. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*. 2004;66(4):1465-70.
39. Talaat KM, El-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2007;27(5):435-40.
40. McMullan CJ, Borgi L, Fisher N, Curhan G, Forman J. Effect of uric acid lowering on renin-angiotensin-system activation and ambulatory BP: A randomized controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(5):807-816.
41. Scheven L, Van Der Velde M, Heerspink HJL, De Jong PE, Gansevoort RT. Isolated microalbuminuria indicates a poor medical prognosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1794-801.
42. Xia F, Liu G, Shi Y, Zhang Y. Impact of microalbuminuria on incident coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(1):1-9.

43. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension*. 2006;47(5):962-7.
44. Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):4-12.
45. Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(2):243-62.
46. Vanholder R, Van Landschoot N, De Smet R, Schoots A, Ringoir S. Drug protein binding in chronic renal failure: evaluation of nine drugs. *Kidney Int*. 1988;33(5):996-1004.
47. Zimmerman L, Bergström J, Jörnvall H. A method for separation of middle molecules by high performance liquid chromatography: application in studies of glucuronyl-o-hydroxyhippurate in normal and uremic subjects. *Clin Nephrol*. 1986;25(2):94-100.
48. Haag-Weber M, Mai B, Hörl WH. Impaired cellular host defence in peritoneal dialysis by two granulocyte inhibitory proteins. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(12):1769-73.
49. Kushner D, Beckman B, Nguyen L, Chen S, Della Santina C HF et al. Polyamines in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* . 1991;39(4):725-32.
50. Niwa T, Aiuchi T, Nakaya K, Emoto Y, Miyazaki T, Maeda K. Inhibition of mitochondrial respiration by furancarboxylic acid accumulated in uremic serum in its albumin-bound and non-dialyzable form. *Clin Nephrol*. 1993;39(2):92-6.
51. Leone A, Moncada S, Vallance P, Calver A, Collier J. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793):572-5.
52. Costello F, Sadovnic MJ, Cottingham EM. Plasma Oxalate Levels Rise in Hemodialysis Patients Despite Increased Oxalate Removal. *J Am Soc Nephrol*. 1991;1(12):1289-98.
53. Zhou XJ, Vaziri ND KC. Effects of chronic renal failure and hemodialysis on plasma glomerulopressin. *Int J Artif Organs*. 1993;16(4):180-4.
54. Owen WF, 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*. 1993;329(14):1001-6.
55. Lowrie EG, Lew NL. Death Risk in Hemodialysis Patients: The Predictive Value of Commonly Measured Variables and an Evaluation of Death Rate Differences Between Facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990;15(5):458-82.
56. Yokozawa T, Fujitsuka N, Oura H. Studies on the Precursor of Methylguanidine in Rats with Renal Failure. *Nephron*. 1991;58(1):90-4.
57. De Deyn PP, Marescau B, Swartz RD, Hogaerth R, Possemiers I, Lowenthal A. Serum guanidino compound levels and clearances in uremic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1990;54(4):307-12.
58. Deyn PP, Robitaille P, Vanasse M, Qureshi IA, Marescau B. Serum guanidino compound levels in uremic pediatric patients treated with hemodialysis or continuous cycle peritoneal dialysis. Correlations between nerve conduction velocities and altered guanidino

- compound concentrations. *Nephron*. 1995;69(4):411-7.
59. Hsu CH, Patel S. Factors influencing calcitriol metabolism in renal failure. *Kidney Int*. 1990;37(1):44-50.
60. Vanholder R. Toxines Urémiques. *Actualités Néphrologiques Jean Hamburger - Hôpital Necker. Médecine Sci Flammarion, Paris*. 1996;279-301.
61. Dzúrik R, Spustová V, Lajdová I. Inhibition of Glucose Utilization in Isolated Rat Soleus Muscle by Pseudouridine: Implications for Renal Failure. *Nephron*. 1993;65(1):108-10.
62. Massry SG SM. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uremia. *Semin Nephrol*. 1994;14(3):219–31.
63. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. Effects of purine derivatives on calcitriol metabolism in rats. *Am J Physiol*. 1991; 260(4):596-601.
64. Vanholder R, De Smet R, Waterloos MA, Van Landschoot N, Voegeleere P, Hoste E, et al. Mechanisms of uremic inhibition of phagocyte reactive species production: Characterization of the role of p-cresol. *Kidney Int*. 1995;47(2):510-7.
65. Vanholder R, De Smet R, Hsu C, Voegeleere P RS. Uremic toxicity: the middle molecule hypothesis revisited. *Semin Nephrol*. 1994;14(3):205–18.
66. Remuzzi G, Perico N, Zoja C, Corna D, Macconi D, Viganò G. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. *J Clin Invest*. 1990;86(5):1768-71.
67. Chauveau P, Chadeaux B, Coudé M, Aupetit J, Hannedouche T, Kamoun P, et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl*. 1993;41:S72-7.
68. Berman RS, Martin W. Arterial endothelial barrier dysfunction: actions of homocysteine and the hypoxanthine-xanthine oxidase free radical generating system. *Br J Pharmacol*. 1993;108(4):920-6.
69. Tsai JC, Wang H, Perrella MA, Yoshizumi M, Sibinga NES, Tan LC, et al. Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1996;97(1):146-53.
70. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
71. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V, Ávila-Casado C, Franco M, Zhao L, et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1179-85.
72. Vaziri ND, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(4):1313-7.
73. Ferris TF, Gorden P. Effect of angiotensin and norepinephrine upon urate clearance in man. *Am J Med*. 1968;44(3):359-65.
74. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J*

- Physiol - Ren Physiol. 2002;282(6):991-7.
75. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):642-50.
 76. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388-93.
 77. Krishnamurthy A, Lazaro D, Stefanov DG, Blumenthal D, Gerber D, Patel S. The effect of allopurinol on renal function. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(1):1-5.
 78. Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. *Am J Kidney Dis.* 2018;71(3):362-370.
 79. Malheiro J, Almeida M, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Dias L, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplant Proc.* 2012;44(8):2369-72.
 80. Einollahi B, Einollahi H, Rostami Z. Elderly renal transplant recipients and renal dysfunction: a risk factor for hyperuricemia. *Exp Clin Transplant.* 2011;9(6):376–80.
 81. Armstrong KA, Johnson DW, Campbell SB, Isbel NM, Hawley CM. Does uric acid have a pathogenetic role in graft dysfunction and hypertension in renal transplant recipients? *Transplantation.* 2005;80(11):1565-71.
 82. Olejarz W, Bryk D, Zapolska-Downar D. Mycophenolate mofetil - A new atheropreventive drug? *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* 2014;71(3):353-61.
 83. Verhoeven F, Prati C, Maguin-gaté K, Wendling D, Demougeot C. Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases : focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):258.
 84. Han M, Lee JP, Park S, Kim Y, Kim YC, Ahn C, et al. Early onset hyperuricemia is a prognostic marker for kidney graft failure: Propensity score matching analysis in a Korean multicenter cohort. *PLoS One.* 2017;12(6):e0179779.
 85. Magott-Procelewska M, Madziarska K, Boratynska M, Chudoba P, Lepiesza A, Mazanowska O, et al. Kidney Transplantation From Old Deceased Donors: Impact of Uric Acid Level—A Quarter-Century of Experience in One Transplant Center. *Transplant Proc [Internet].* 2018;50(6):1701-4.
 86. Gores PF, Fryd DS, Sutherland DE, Najarian JS, Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg [Internet].* 1988;156(5):397–400.
 87. Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2008;86(5):652-8.
 88. Gerhardt U, Hüttmann MG, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 1999;13(5):375-9.

89. Schmidt A, Gruber U, Bohmig G, Koller E, Mayer G. The effect of ACE inhibitor and angiotensin II receptor antagonist therapy on serum uric acid levels and potassium homeostasis in hypertensive renal transplant recipients treated with CsA. *Nephrol Dial Transpl.* 2001;16(5):1034-7.
90. Osadchuk L, Bashir MH, Tangirala B, Marcus RJ, Nashar K, Hussain SM, et al. Effect of allopurinol on slowing allograft functional decline in kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2014;12(3):190-4.
91. Eyupoglu S, Eyupoglu D, Kendi-Celebi Z, Akturk S, Tuzuner A, Keven K, et al. Risk Factors of Hyperuricemia After Renal Transplantation and Its Long-term Effects on Graft Functions. *Transplant Proc.* 2017;49(3):505-508.
92. Oh IH, Kim JE, Lee CH, Kim G-H, Park J-S. A J-Shaped Association Between Serum Uric Acid Level and Allograft Outcomes After Living Donor Kidney Transplantation. *Artif Organs.* 2016;40(2):136-43.
93. Bellomo G. Asymptomatic hyperuricemia following renal transplantation. *World J Nephrol.* 2015;4(3):324-9.
94. Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med.* 1979;67(1):74-82.
95. Aguirre F, Brown A, Cho N, Dahlquist G, Aguirre, Brown, Cho, Dahlquist, Dodd, Dunning. *IDF Diabetes Atlas 2014. IDF Diabetes Atlas - sixth edition.* 2013.
96. Pezzolesi MG, Krolewski AS. The Genetic Risk of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Medical Clinics of North America.* 2013;97(1):91-107.
97. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High Serum Uric Acid and Increased Risk of Type 2 Diabetes: A Systemic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864.
98. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15.
99. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21.
100. de Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, et al. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(11):1921-9.
101. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care.* 2012;35(1):99-104.
102. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol Metab.* 1995;268(1):1-5.
103. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *AJP Cell Physiol.* 2007;293(2):584-96.
104. Reungjui S, Roncal CA, Mu W, Srinivas TR, Sirivongs D, Johnson RJ, et al. Thiazide Diuretics Exacerbate Fructose-Induced Metabolic Syndrome. *J Am Soc Nephrol.*

- 2007;18(10):2724-31.
105. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE. Risk Factors for Progression to Incident Hyperinsulinemia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol.* 2003;158(11):1058-67.
 106. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension.* 2003;42(4):474-80.
 107. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003;18(6):523-30.
 108. Dehghan A, Van Hoek M, Sijbrands EJG, Hofman A, Witteman JCM. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(2):361-2.
 109. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. *Am J Med.* 2007;120(5):442-7.
 110. Cook S, Hugli O, Egli M, Vollenweider P, Burcelin R, Nicod P, et al. Clustering of cardiovascular risk factors mimicking the human metabolic syndrome X in eNOS null mice. *Swiss Med Wkly.* 2003;133(25-26):360-3.
 111. Cheung KJ, Tzamelis I, Pissios p, Rovira I, Gavrilova O, Ohtsubo T et al. Xanthine Oxidoreductase Is a Regulator of Adipogenesis and PPAR γ Activity. *Cell Metab.* 2007;5(2):115-28.
 112. Mäenpää PH, Raivio KO, Kekomäki MP. Liver adenine nucleotides: Fructose-induced depletion and its effect on protein synthesis. *Science.* 1968;161(3847):1253-4.
 113. Cirillo P, Gersch MS, Mu W, Scherer PM, Kim KM, Gesualdo L, et al. Ketohexokinase-Dependent Metabolism of Fructose Induces Proinflammatory Mediators in Proximal Tubular Cells. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):545-53.
 114. Glushakova O, Kosugi T, Roncal C, Mu W, Heinig M, Cirillo P, et al. Fructose Induces the Inflammatory Molecule ICAM-1 in Endothelial Cells. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1712-20.
 115. Fulgoni V. High-fructose corn syrup: Everything you wanted to know, but were afraid to ask. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1715S.
 116. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani J-P. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *AJP Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294(3):R730-7.
 117. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos.* 2006.
 118. Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2015;52(6):273-83.
 119. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 2004;350(14):1387-97.

120. van Buul JD, Voermans C, van den Berg V, Anthony EC, Mul FP, van Wetering S, et al. Migration of human hematopoietic progenitor cells across bone marrow endothelium is regulated by vascular endothelial cadherin. *J Immunol.* 2002;168(2):588-96.
121. Van Buul JD, Van Rijssel J, Van Alphen FPJ, Van Stalborch AM, Mul EPJ, Hordijk PL. ICAM-1 clustering on endothelial cells recruits VCAM-1. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:120328.
122. Lawson C, Wolf S. ICAM-1 signaling in endothelial cells. In: *Pharmacological Reports.* 2009;61(1):22-32.
123. Sumagin R, Lomakina E, Sarelius IH. Leukocyte-endothelial cell interactions are linked to vascular permeability via ICAM-1-mediated signaling. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2008;295(3):H969-H977.
124. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz C. El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutr Hosp.* 2012;27(6):1751-7.
125. Pasceri V, Chang J, Willerson JT, Yeh ETH. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation.* 2001;103(21):2531-4.
126. Yeh ETH. CRP as a Mediator of Disease. *Circulation.* 2004;109(21 Suppl 1):II11-4.
127. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation.* 1999;99(7):855-60.
128. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V, et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):616-23.
129. Yilmaz MI, Stenvinkel P, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, et al. Vascular health, systemic inflammation and progressive reduction in kidney function; clinical determinants and impact on cardiovascular outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3537-43.
130. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science.* 1991;251(4995):788-91.
131. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2003;23(2):168-75.
132. Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-Shaped Mortality Relationship for Uric Acid in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(5):761-71.
133. Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, Kitamura H, Moriyama T, Rakugi H, et al. Febuxostat suppressed renal ischemia-reperfusion injury via reduced oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012;427(2):266-72.
134. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010;375(9732):2161-7.

135. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(8):820-8.
136. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):265-8.
137. Zhang Q, Zhang M, Wang H, Sun C, Feng Y, Zhu W, et al. Vitamin D supplementation improves endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(5):923–7.
138. Suades R, Padró T, Alonso R, Mata P, Badimon L. Lipid-lowering therapy with statins reduces microparticle shedding from endothelium, platelets and inflammatory cells. *Thromb Haemost*. 2013;110(2):366-77.
139. García-Menéndez E, Marques Vidas M, Alique M, Carracedo J, de Sequera P, Corchete E, et al. El uso de estatinas y antiagregantes se asocia con cambios en los marcadores de disfunción endotelial en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2019;39(3):287-293.
140. Pelletier F, Garnache-Ottou F, Biichlé S, Vivot A, Humbert P, Saas P, et al. Effects of anti-TNF- α agents on circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in psoriasis. *Experimental Dermatology*. 2014;23(12):924-5.
141. Bulut D, Becker V, Mügge A. Acetylsalicylate reduces endothelial and platelet-derived microparticles in patients with coronary artery disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2011;89(4):239-44.
142. Morel O, Jesel L, Hugel B, Douchet MP, Zupan M, Chauvin M, et al. Protective effects of vitamin C on endothelium damage and platelet activation during myocardial infarction in patients with sustained generation of circulating microparticles. *J Thromb Haemost*. 2003;1(1):171-7.
143. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*. 2008;25(3):320-5.
144. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2011;5(58):186-92.
145. Kamen DL, Oates JC. A Pilot Study to Determine if Vitamin D Repletion Improves Endothelial Function in Lupus Patients. *Am J Med Sci*. 2015;350(4):302-7.
146. Harris RA, Pedersen-White J, Guo DH, Stallmann-Jorgensen IS, Keeton D, Huang Y, et al. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *Am J Hypertens*. 2011;24(5):557-62.
147. Stuglia M. Vitamin D Deficiency and Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Hypertens*. 2015;33(e-supplement 1):6D-06.
148. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney

- transplantation. *Transplant International*. 2015;28(1):10-21.
149. Schrama YC, Van Dam T, Fijnheer R, Hené RJ, De Groot P, Rabelink TJ. Cyclosporine is associated with endothelial dysfunction but not with platelet activation in renal transplantation. *Neth J Med*. 2001;59(1):6-15.
 150. Yamamoto T, Tada T, Brodsky S V, Tanaka H, Noiri E, Kajiya F, et al. Intravital videomicroscopy of peritubular capillaries in renal ischemia. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2002;282(6):F1150-5.
 151. Molitoris BA. Therapeutic translation in acute kidney injury: The epithelial/endothelial axis. *Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(6):2355-63.
 152. Goligorsky MS, Brodsky S V., Noiri E. NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: New insights into pathophysiology. *Seminars in Nephrology*. 2004;24(4):316-23.
 153. Linkermann A, Chen G, Dong G, Kunzendorf U, Krautwald S, Dong Z. Regulated Cell Death in AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2689-701.
 154. Linkermann A, Skouta R, Himmerkus N, Mulay SR, Dewitz C, De Zen F, et al. Synchronized renal tubular cell death involves ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci*. 2014;111(47):16836-41.
 155. Weinlich R, Oberst A, Beere HM, Green DR. Necroptosis in development, inflammation and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2017;18(2):127-136.
 156. Sirois I, Raymond MA, Brassard N, Cailhier JF, Fedjaev M, Hamelin K, et al. Caspase-3-dependent export of TCTP: A novel pathway for antiapoptotic intercellular communication. *Cell Death Differ*. 2011;18(3):549-62.
 157. Laplante P, Sirois I, Raymond MA, Kokta V, Béliveau A, Prat A, et al. Caspase-3-mediated secretion of connective tissue growth factor by apoptotic endothelial cells promotes fibrosis. *Cell Death Differ*. 2010;17(2):291-303.
 158. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long- term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.
 159. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-Van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018;102(11):1795-1814.
 160. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions. In: *American Journal of Transplantation*. 2008;8(4):753-60.
 161. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: A population-based study. *Lancet*. 2013;381(9863):313-9.
 162. Hartmann A, Sagedal S, Hjelmæsæth J. The natural course of cytomegalovirus infection and disease in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2006;82(2 Suppl):S15-7.

163. Chanouzas D, Sagmeister M, Dyall L, Sharp P, Powley L, Johal S, et al. The host cellular immune response to cytomegalovirus targets the endothelium and is associated with increased arterial stiffness in ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):1-10.
164. Shabir S, Smith H, Kaul B, Pachnio A, Jham S, Kuravi S et al. Cytomegalovirus-Associated CD4+CD28null Cells in NKG2D-Dependent Glomerular Endothelial Injury and Kidney Allograft Dysfunction. *Am J Transplant.* 2016;16(4):1113-28.
165. Williams MJA, Sutherland WHF, McCormick MP, De Jong SA, McDonald JR, Walker RJ. Vitamin C improves endothelial dysfunction in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(6):1251-5.
166. Hausberg M, Kosch M, Stam F, Heidenreich S, Kisters K, Rahn KH, et al. Effect of fluvastatin on endothelium-dependent brachial artery vasodilation in patients after renal transplantation. *Kidney Int.* 2001;59(4):1473-9.
167. Kim HS, Lim SW, Jin L, Jin J, Chung BH, Yang CW. The Protective Effect of Febuxostat on Chronic Tacrolimus-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Nephron.* 2017;135(1):61-71.
168. Kalil RS, Carpenter MA, Ivanova A, Gravens-Mueller L, John AA, Weir MR, et al. Impact of Hyperuricemia on Long-term Outcomes of Kidney Transplantation: Analysis of the FAVORIT Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):762-769.
169. Bauer F, Pagonas N, Seibert FS, Zidek W, Viebahn R, Babel N, et al. Serum Uric Acid and Arterial Function After Renal Transplantation. *Ann Transplant.* 2017;22:431-9.
170. Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA. Safety and Efficacy of Allopurinol in Chronic Kidney Disease. *Annals of Pharmacotherapy.* 2013;47(11):1507-16.
171. Molina P, Beltrán S, Ávila A, Escudero V, Górriz JL, Alcoy E, et al. ¿ Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular ?, ¿ cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica ? *Nefrología.* 2011;131-9.
172. Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care.* 2010;36(suppl1):4-8.
173. Lau YC, Xiong Q, Blann AD, Lip GYH. Relationship between renal function and circulating microparticles, soluble P-selectin and E-selectin levels in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(1):18-23.
174. Faure V, Dou L, Sabatier F, Cerini C, Sampol J, Berland Y, et al. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J Thromb Haemost.* 2006;4(3):566-73.
175. Vanholder R, Glorieux G, Lameire N. New insights in uremic toxicity. *Contributions to Nephrology.* 2005;149:315-24.
176. Amabile N. Circulating Endothelial Microparticles Are Associated with Vascular Dysfunction in Patients with End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(11):3381-8.
177. López Garrigós P, Briceño Sánchez G, Martínez Velasco M. J, Vargas Ramírez P, Rojas

- Guadamilla I, Mas Agrafojo C, et al. Evolución del peso en pacientes durante el primer año del trasplante renal. *Enfermería Nefrológica*. 2014;143(8):961-70.
178. Guijarro, C; Massu ZA. Riesgo cardiovascular y dislipemia postrasplante renal. *NEFROLOGÍA*. 2002;22(S4):0-56.
 179. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2001;285(21):2719-28.
 180. Messerli FH, Bangalore S, Ram VS. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;359(4):426-7.
 181. Cowan BR, Young AA, Anderson C, Doughty RN, Krittayaphong R, Lonn E, et al. Left Ventricular Mass and Volume With Telmisartan, Ramipril, or Combination in Patients With Previous Atherosclerotic Events or With Diabetes Mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]). *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1484-9.
 182. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(8):489-97.
 183. Lechat P, Packer M, Chalon S, Cucherat M, Arab T, Boissel JP. Clinical effects of beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation*. 1998;98(12):1184-91.
 184. Christensen S, Johansen M, Tønnesen E, Larsson A, Pedersen L, Lemeshow S, et al. Preadmission beta-blocker use and 30-day mortality among patients in intensive care: a cohort study. *Crit Care*. 2011;15(2):R87.
 185. A. H, Gomez-Alamillo.C, Franco-Esteve.A. La hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular en receptores de un trasplante renal. *Nefrol Publ Of la Soc Esp Nefrol*. 2015;6(1):21-34.
 186. Kdigo. Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(3):182-9.
 187. Gutiérrez-dalmau A, Alonso Á, Cofan F, Canal C, Errasti P, Fijo J, et al. Revisiones Lípidos y trasplante renal Revisiones. *Nefrologia*. 2015;6:45-56.
 188. Farrugia D, Cheshire J, Begaj I, Khosla S, Ray D, Sharif A. Death within the first year after kidney transplantation - An observational cohort study. *Transpl Int*. 2014;27(3):262-70.
 189. Cañas L, Iglesias E, Pastor MC, Barallat J, Juega J, Bancu I, et al. Inflammation and oxidation: do they improve after kidney transplantation? Relationship with mortality after transplantation. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(3):533-540.
 190. Erkmén Uyar M, Sezer S, Bal Z, Guliyev O, Tural E, Kulah E, et al. Post-transplant hyperuricemia as a cardiovascular risk factor. *Transplantation Proceedings*. 2015;47(4):1146-51.
 191. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: Results from the scientific registry of transplant

- recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-74.
192. Einollahi B, Einollahi H, Rostami Z. Elderly renal transplant recipients and renal dysfunction: A risk factor for hyperuricemia. *Exp Clin Transplant*. 2011;9(6):376-80.
 193. Nash MC, Wade AM, Shah V, Dillon MJ. Normal levels of soluble E-selectin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) decrease with age. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(1):167-70.
 194. Sack U, Burkhardt U, Borte M, Schadlich H, Berg K, Emmrich F. Age-Dependent Levels of Select Immunological Mediators in Sera of Healthy Children. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5(1):28-32.
 195. Ponthieux A, Herbeth B, Drosch S, Lambert D, Visvikis S. Age- and sex-related reference values for serum adhesion molecule concentrations in healthy individuals: Intercellular adhesion molecule-1 and E-, P-, and L-selectin. *Clin Chem*. 2003;49(9):1544-6.
 196. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: The health, aging, and body composition study. *Kidney Int*. 2007;71(3):239-44.
 197. González AO. Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión. *Nefrol Sup Ext*. 2011;2(5):1-139.
 198. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999;100(19):1958-63.
 199. Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nature clinical practice. Nephrology*. 2005;1(2):80-6.
 200. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, Chang WT, Su TC, Lee YT, et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin Chem*. 2008;54(2):310-6.
 201. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: The MAGIC study. *Diabetes Care*. 2011;34(1):126-8.
 202. Dahle DO, Jenssen T, Holdaas H, Leivestad T, Vårdal M, Mjøen G, et al. Uric acid has a J-shaped association with cardiovascular and all-cause mortality in kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2014;28(1):134-40.
 203. Hauner H, Petruschke T, Russ M, Röhrig K, Eckel J. Effects of tumour necrosis factor alpha (TNF α) on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. *Diabetologia*. 1995;38(7):764-71.
 204. Sener EF, Taheri S, Korkmaz K, Zararsiz G, Serhatlioglu F, Unal A, et al. Association of TNF- α -308 G > A and ACE I/D gene polymorphisms in hemodialysis patients with arteriovenous fistula thrombosis. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(7):1419-25.
 205. Gore JL, Pham PT, Danovitch GM, Wilkinson AH, Rosenthal JT, Lipshutz GS, et al. Obesity and outcome following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(2):357-63.

206. Pfeiffer T, Albrecht KH, Wagner K, Herget S EF. The effect of obesity on outcome of kidney transplantation. *Med Klin.* 1994;15(89):635-9.
207. Cofán F, Vela E, Clères M. Obesity in renal transplantation: Analysis of 2691 patients. In: *Transplantation Proceedings.* 2005;37(9):3695-7.
208. Workeneh B, Moore LW, Nolte Fong J V., Shypailo R, Gaber AO, Mitch WE. Successful Kidney Transplantation Is Associated With Weight Gain From Truncal Obesity and Insulin Resistance. *J Ren Nutr.* 2019;S1051-2276(19)30027-5.
209. Truax A, Bliss AK, Gupta S. High fructose corn syrup. *Annals of Clinical Psychiatry.* 2011;23(3):228-9.
210. Stoll M, Steckelings UM, Paul M, Bottari SP, Metzger R, Unger T. The angiotensin AT2-receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J Clin Invest.* 1995;95(2):651-7.
211. Benndorf R, Böger RH, Ergün S, Steenpass A, Wieland T. Angiotensin II type 2 receptor inhibits vascular endothelial growth factor-induced migration and in vitro tube formation of human endothelial cells. *Circ Res.* 2003;93(5):438-47.
212. Abiko H, Konta T, Hao Z, Takasaki S, Suzuki K, Ichikawa K, et al. Factors correlated with plasma renin activity in general Japanese population. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13(2):130-7.
213. Itokua KE, Makulo JR, Lepira FB, Aloni MN, Ekulu PM, Sumaili EK, et al. Albuminuria, serum antioxidant enzyme levels and markers of hemolysis and inflammation in steady state children with sickle cell anemia. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):1-6.
214. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(12):1938-46.
215. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;420:868-74.
216. Krogerus L, Soots A, Loginov R, Bruggeman C, Lautenschlager I. CMV increases tubular apoptosis through the TNF- α -TNF-R1 pathway in a rat model of chronic renal allograft rejection. *Transpl Immunol.* 2008;18(3):232-36.
217. Krogerus L, Soots A, Bruggeman C, Loginov R, Ahonen J, Lautenschlager I. CMV increases TNF- α expression in a rat kidney model of chronic rejection. In: *Transplantation Proceedings.* 2003;35(2):803.
218. Roberts ET, Haan MN, Dowd JB, Aiello AE. Cytomegalovirus antibody levels, inflammation, and mortality among elderly latinos over 9 years of follow-up. *Am J Epidemiol.* 2010;172(4):363-71.
219. Söderberg-Nauclér C. Does cytomegalovirus play a causative role in the development of various inflammatory diseases and cancer? *Journal of Internal Medicine.* 2006;259(3):219-46.
220. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events: Results from the Health ABC Study. *Circulation.* 2003;108(19):2317-22.

221. Boyes BE, Walker DG, McGeer EG, O'Kusky JR. Increased Uric Acid in the Developing Brain and Spinal Cord Following Cytomegalovirus Infection. *J Neurochem*. 1989;53(6):1719-23.
222. Diuwe P, Domagala P, Durlík M, Trzebicki J, Chmura A, Kwiatkowski A. The effect of the use of a TNF-alpha inhibitor in hypothermic machine perfusion on kidney function after transplantation. *Contemp Clin Trials*. 2017;59:44-50.
223. García-Carro C, Dörje C, Åsberg A, Midtvedt K, Scott H, Reinholt FP, et al. Kidney allograft subclinical rejection modulates systemic inflammation measured by C-reactive protein at 1 year after transplantation. *Clin Transplant*. 2018;32(3).
224. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and Non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013;95(1):19-47.
225. Phillips S, Kapp M, Crowe D, Garces J, Fogo AB, Giannico GA. Endothelial activation, lymphangiogenesis, and humoral rejection of kidney transplants. *Hum Pathol*. 2016;51:86-95.
226. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SRJ. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(12):2572-79.
227. George J, Carr E, Davies J, Belch JFF, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114(23):2508-16.
228. Romi MM, Arfian N, Tranggono U, Setyaningsih WAW, Sari DCR. Uric acid causes kidney injury through inducing fibroblast expansion, Endothelin-1 expression, and inflammation. *BMC Nephrol*. 2017;18(1).
229. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269-75.
230. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287-93.
231. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of Internal Medicine*. 2002;252(4):283-94.
232. Rodríguez G, Mago N, Rosa F. [Role of inflammation in atherogenesis]. *Invest Clin*. 2009;50(1):109-29.
233. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(19-20):1412-20.
234. Suliman M, Bárány P, Heimburger O, Lindholm B, Nordfors L, Holmes CJ, et al. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease

- in end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2004;(84):S172-6.
235. Gondouin B, Jourde-Chiche N, Sallee M, Dou L, Cerini C, Loundou A, et al. Plasma Xanthine Oxidase Activity Is Predictive of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease, Independently of Uric Acid Levels. *Nephron.* 2015;131(3):167-174.