



# Niveles de ácido úrico y proteína C reactiva en pacientes con insuficiencia renal crónica

F. Caravaca, M.<sup>a</sup>V. Martín, S. Barroso, B. Cancho, M. Arrobas, E. Luna y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

## RESUMEN

Tanto la inflamación como la hiperuricemia se relacionan con un aumento del riesgo cardiovascular y mortalidad en general. Una hipotética relación entre inflamación e hiperuricemia no ha sido nunca analizada en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de un incremento de los niveles de Proteína C Reactiva (PCR), y valorar la hipótesis de una relación entre los niveles de ácido úrico (AU) y PCR.

Se estudiaron 337 pacientes (174 hombres, edad media  $63 \pm 16$  años), con IRC prediálisis. Los niveles de PCR de alta sensibilidad fueron analizados como una variable cualitativa o como una variable continua transformada en logaritmo (log-PCR). Las variables independientes incluidas en los análisis de regresión logística y lineal fueron: demográficas, características clínicas y bioquímicas, incluyendo los niveles de AU. En un subgrupo de 169 pacientes sin diabetes se realizó el mismo estudio, incluyendo además como variables los niveles basales de insulina y el parámetro de resistencia a la insulina HOMA-IR.

La mediana de PCR fue 3,25 mg/L, y la media de AU de  $7,59 \pm 1,94$  mg/dl. Los pacientes con PCR superior a la mediana tenían una concentración media de AU significativamente mayor a la del resto de los pacientes ( $7,93 \pm 1,79$  vs  $7,24 \pm 2,03$  mg/dl,  $p = 0,001$ ). Hubo una correlación significativa entre los niveles de AU y log-PCR ( $r = 0,16$ ,  $p = 0,0022$ ). La relación entre PCR y AU continuó siendo estadísticamente significativa tras ajuste con la edad, sexo, comorbilidad, obesidad, función renal residual, tratamiento con diuréticos o alopurinol (OR: 1,296,  $p = 0,0003$ ; y beta: 0,204,  $p = 0,0002$ ). La asociación significativa entre PCR y AU no cambió cuando se añadieron al modelo el HOMA-IR o los niveles de insulina basal en el subgrupo de 169 pacientes no diabéticos.

En conclusión, los niveles de AU se relacionan de forma independiente con los de PCR en pacientes con IRC.

Palabras clave: **Ácido úrico. Inflamación. Insuficiencia renal crónica. Proteína C reactiva.**

## SERUM URIC ACID AND C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

### SUMMARY

Either inflammation or hyperuricemia has been related with increased cardiovascular risk and mortality. A hypothetical relationship between serum uric acid

levels (SUA) and inflammatory markers has never been tested in chronic kidney disease (CKD) patients. The purpose of this study was to determine the prevalence of increased C-reactive protein (CRP) levels in CKD patients, and to test the hypothesis of a relationship between SUA and CRP levels.

The study group consisted of 337 patients (174 males, mean age  $63 \pm 16$  years) with advanced chronic renal failure not yet on dialysis. None of them had overt inflammatory or infectious diseases. High sensitivity CRP levels were analyzed as a binary (above or below median value), or continuous variable (log-transformed CRP), by multiple logistic or linear regression analysis, respectively. Demographics, clinical, and biochemical characteristics, including SUA levels, were the variables tested in these analysis. In a subset of 169 patients without diabetes, the same analysis were carried out, with the inclusion of fasting insulin levels and HOMA-IR as independent variables.

Median CRP level was 3.25 mg/L, and mean SUA level was  $7.59 \pm 1.94$  mg/dl. Patients with CRP levels above the median had significantly higher mean SUA level than that of the rest of study patients ( $7.93 \pm 1.79$  vs  $7.24 \pm 2.03$  mg/dl,  $p = 0.001$ ). SUA levels correlated significantly with log-transformed CRP levels ( $r = 0.16$ ,  $p = 0.0022$ ). The relationship between SUA and CRP levels remained statistically significant after adjustment for age, sex, comorbid index, obesity, residual renal function, diuretic and allopurinol treatment, in the multivariate logistic and linear regression models (OR: 1.296,  $p = 0.0003$ ; and beta: 0.204,  $p = 0.0002$ ). The significant association between SUA and CRP levels did not change when HOMA-IR and fasting insulin levels were included as independent variables in the subset of 169 patients without diabetes.

In conclusion, SUA levels are related with CRP levels in CKD patients.

Key words: **C-reactive protein. Chronic renal failure. Inflammation. Urid acid.**

## INTRODUCCIÓN

La Proteína C Reactiva (PCR) es un reconocido marcador de inflamación vascular y predictor de eventos isquémicos ateroscleróticos<sup>1,2</sup>. La prevalencia de niveles elevados de PCR es muy alta en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>3-5</sup>. No obstante, el marcado sesgo de distribución de los valores de PCR en esta población sugiere que además del potencial efecto de la uremia, otros factores también están involucrados en el desarrollo de inflamación. El estrés oxidativo<sup>6,7</sup>, infecciones ocultas<sup>8</sup>, la exposición a membranas bioincompatibles, plastificantes o lipopolisacáridos en el baño de diálisis<sup>9-11</sup>, son algunas de las posibles etiologías relacionadas con el desarrollo de inflamación en pacientes con IRC en diálisis. Los procesos comórbidos tales como la enfermedad aterosclerótica isquémica<sup>3,12</sup>, la disfunción del ventrículo izquierdo<sup>13</sup>, o las calcificaciones vasculares<sup>14</sup>, también se han relacionado con incrementos de la PCR.

La hiperuricemia es otro hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC. El interés por la asociación entre niveles de ácido úrico (AU) y riesgo cardiovascular se ha renovado en los últimos años. Nu-

merosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la hiperuricemia y la mortalidad cardiovascular en la población aparentemente sana<sup>15,16</sup>, en hipertensos<sup>17</sup>, y en pacientes sometidos a diálisis<sup>18</sup>.

Se han sugerido diversos mecanismos por los que el AU podría jugar un papel patogénico directo sobre la enfermedad cardiovascular<sup>19-22</sup>, sin embargo, es todavía incierto si la hiperuricemia es directamente patogénica o es simplemente un marcador de otros factores de riesgo.

La hiperuricemia y el incremento de los marcadores inflamatorios son también muy frecuentes en la obesidad<sup>23</sup>, en estados de resistencia a la insulina<sup>24</sup>, y en la insuficiencia cardíaca crónica<sup>25</sup>. En pacientes con insuficiencia cardíaca y en aquéllos con el síndrome metabólico, se ha demostrado que las concentraciones de AU se relacionan con los marcadores inflamatorios<sup>24,25</sup>. Sin embargo, esta relación nunca ha sido estudiada en pacientes con IRC.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de inflamación, estimada mediante los niveles de PCR, y valorar la hipótesis de una relación entre PCR y AU en 337 pacientes con insuficiencia renal avanzada prediálisis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Este estudio de observación incluyó a todos los pacientes con insuficiencia renal avanzada remitidos a la consulta prediálisis durante el periodo comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2003. Quince pacientes fueron excluidos por procesos inflamatorios o infecciosos activos. No hubo ningún otro criterio de exclusión.

Se estudiaron 337 pacientes (174 hombres) con insuficiencia renal avanzada (aclaramiento creatinina inferior a 30 ml/min) en situación prediálisis. La edad media fue de  $63 \pm 16$  años. La etiología de la insuficiencia renal fue: no filiada (94 pacientes), glomerulonefritis primaria (54 pacientes), nefropatía diabética (79 pacientes), nefropatía intersticial crónica (49 pacientes), poliquistosis renal (28 pacientes), nefropatía isquémica (25 pacientes), y otras nefropatías (8 pacientes).

Existió una alta prevalencia de comorbilidad en los pacientes estudiados. Ciento seis pacientes tenían diabetes (91 diabetes tipo 2, y 15 diabetes tipo 1), 62 tenían una historia previa de disfunción ventricular izquierda, 42 de enfermedad coronaria isquémica, 65 de enfermedad aterosclerótica isquémica periférica, 28 de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y 36 otras comorbilidades. En el momento del estudio ninguno padecía artritis gotosa aguda.

Una importante proporción de estos pacientes estaba en tratamiento con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina o con antagonistas del receptor de la angiotensina, estatinas y/o antiagregantes plaquetarios, así como otros medicamentos de prescripción habitual en los pacientes con IRC, tales como quelantes del fósforo, diuréticos o suplementos vitamínicos. Sesenta y seis pacientes estaban en tratamiento con alopurinol.

### Datos Clínicos y Analíticos

La recogida de los datos clínicos y analíticos que fueron incluidos en este estudio se realizó durante la primera visita del paciente a la consulta prediálisis. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado por la fórmula estándar ( $\text{kg/m}^2$ ). Se definió la obesidad como un IMC igual o superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ . El grado de comorbilidad fue cuantificado mediante el método de Davies y cols.<sup>26</sup>. Brevemente, en cada paciente se valoró la presencia o ausencia de cada uno de los siguientes procesos: diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, disfunción ventricular izquierda, neoplasias malignas,

enfermedad autoinmune sistémica, y otros procesos comórbidos significativos (insuficiencia respiratoria, hepática, etc.). El grado de comorbilidad derivó de la suma total de estos procesos, de tal forma que el grado 0 de comorbilidad resultó de la ausencia de cualquiera de estos procesos; grado 1, cuando el paciente presentaba uno o dos procesos comórbidos; y grado 2, cuando presentaba tres o más.

Los datos analíticos estudiados fueron: hemograma, albúmina sérica (bromocresol verde), glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, colesterol total, triglicérido, y ácido úrico, determinado por el método de la uricasa (Hitachi 747-200, Roche Diagnostics, Alemania), bicarbonato sérico (analizador gases IL-306, Instrumental Laboratory, Milán, Italia), PTH intacta (IRMA, Nicholls Institute, EE.UU.), proteína C reactiva de alta sensibilidad (N High Sensitivity CRP, Behring, Alemania), con un límite de detección de  $0,16 \text{ mg/L}$ .

El aclaramiento de creatinina se calculó con la diuresis de 24 horas, y los resultados fueron corregidos a una superficie corporal estándar de  $1,73 \text{ m}^2$ . La tasa de catabolismo proteico (PNPNA) se calculó a través de la excreción del nitrógeno ureico mediante las fórmulas combinadas de Cottini y cols. y Maroni y cols., según la descripción de Bergström y cols.<sup>27</sup>. El PNPNA fue corregido al peso real del paciente.

En un subgrupo de 169 pacientes se midió un índice de resistencia a la insulina. Estos pacientes no habían sido diagnosticados de diabetes y tenían una glucemia basal inferior a  $126 \text{ mg/dl}$ . Se determinó el nivel de insulina tras ayuno prolongado (al menos 8 horas) mediante RIA en fase sólida con doble anticuerpo (Phasadeph Insulin RIA, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Suecia). Para evaluar la resistencia a la insulina se utilizó el Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR)<sup>28</sup>. El valor de este parámetro se calcula mediante la sencilla fórmula:  $\text{insulina ayunas (microUI/ml)} \times \text{glucosa ayunas (mmol/L)} / 22,5$ .

### Estudio Estadístico

Los valores de PCR fueron analizados como variable discreta o continua. La mediana de los valores de PCR se tomó como referencia para definir dos subgrupos: con PCR elevada o inflamados, o con PCR no elevada o no inflamados. Para analizar qué variables independientes se asociaban a una PCR elevada se utilizó la regresión logística.

Para analizar que variables independientes se asociaban a los valores continuos de PCR, se utilizó la regresión lineal. Debido al sesgo de las frecuencias de distribución de los valores de PCR (confirmado

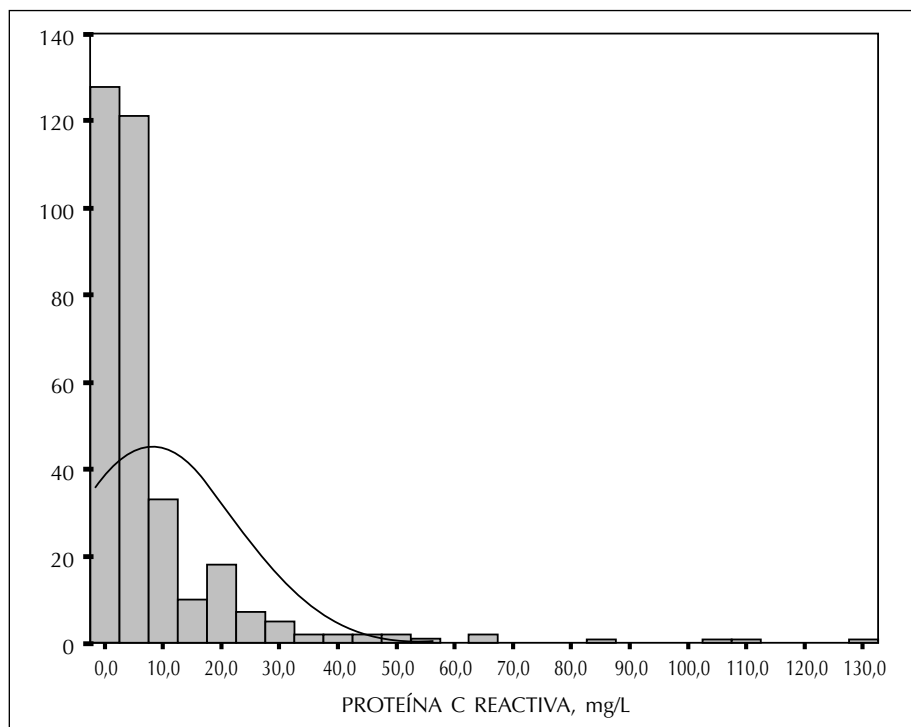


Fig. 1.—Histograma que representa la frecuencia de distribución de los valores de Proteína C Reactiva en el grupo de estudio.

mediante el test de Shapiro-Wilks), esta variable fue transformada en logaritmo en base 10 para «normalizar» su distribución.

En los modelos multivariados, tanto logístico como lineal, se utilizó el método de eliminación progresiva condicional. Las variables independientes que fueron incluidas en los modelos univariados fueron: edad, sexo, índice de comorbilidad, obesidad (IMC en el modelo lineal), aclaramiento de creatinina, bicarbonato, calcio, fósforo, producto calcio-fósforo, PTH, colesterol, triglicéridos, PNPNA, tratamiento con IECAs o antagonistas receptores angiotensina, tratamiento estatinas, diuréticos, alopurinol o antiagregantes plaquetarios.

En el subgrupo de 169 pacientes sin diabetes, se realizaron los mismos análisis, incorporando como variables independientes los valores de insulina en ayunas y el HOMA-IR.

Los resultados de las variables continuas se expresan como media  $\pm$  DE o mediana y rangos intercuartiles. Una  $p < 0,05$  fue considerada con estadísticamente significativa. Para la comparación de medias de variables continuas con distribución normal se utilizó el test  $t$  de Student. Para aquellas variables sin distribución normal se utilizó el test de Mann-Whitney. Para la comparación de proporciones entre variables cualitativas se utilizó el test Chi-cuadrado. Todos los datos estadísticos fueron computados utilizando el programa SPSS, versión 10.

## RESULTADOS

La concentración media de PCR fue 8,18 mg/L. El 54% de los pacientes tenía una PCR superior a 3 mg/L. La frecuencia de distribución de los valores de PCR fue muy sesgada (fig. 1). La mediana de la concentración de PCR fue de 3,25 mg/L (rangos intercuartiles 1,41 - 7,98 mg/L). Las características clínicas de los pacientes divididos de acuerdo a los terciles de PCR se muestran en la tabla I.

Los pacientes en el tercil medio y superior tenían unas concentraciones medias de ácido úrico (AU) significativamente superiores a la de los pacientes en el tercil inferior. Una importante proporción de pacientes en los terciles medio y superior estaban siendo tratados con diuréticos, aunque la prescripción de alopurinol fue semejante en los tres terciles.

La distribución de los valores de AU fue normal, siendo la concentración media de  $7,59 \pm 1,94$  mg/dl (fig. 2).

### Determinantes de una Proteína C Reactiva elevada

En la tabla II se muestran los resultados de la regresión logística univariable. Los pacientes con una PCR superior a la mediana tenían una concentración

**Tabla I.** Características clínicas y bioquímicas de los pacientes según los terciles de Proteína C Reactiva

	Tercil Inferior	Tercil Medio	Tercil Superior
Edad (años)	58 ± 17	63 ± 15 <sup>b</sup>	68 ± 13 <sup>a</sup>
Sexo (mujer/hombre)	56/56	56/56	51/62
Proteína C Reactiva, rangos, mg/L	0,16-2,08	2,10-5,63	5,65-129
Índice Comorbilidad, n pacientes (%)			
0	62 (55)	50 (45)	26 (23)*
1	43 (38)	56 (50)	65 (73)
2	7 (6)	6 (5)	22 (25)
Enf. Coronaria Isquémica, %	8	11	20**
Enf. Vascular Periférica, %	13	13	33*
Disfunción ventricular izquierda, %	7	13	36*
Diabéticos, %	30	32	32
IMC, kg/m <sup>2</sup>	26,3 ± 4,8	28,2 ± 4,4 <sup>b</sup>	29,8 ± 5,2 <sup>a</sup>
Aclaramiento Cr, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,6 ± 5,1	15,8 ± 4,8	15,1 ± 5,3
Hemoglobina, g/dl	11,4 ± 1,6	11,4 ± 1,6	11,3 ± 1,6
Albúmina, g/dl	3,93 ± 0,56	3,91 ± 0,47	3,72 ± 0,43 <sup>a</sup>
Úrico, mg/dl	7,07 ± 2,06 <sup>a</sup>	7,79 ± 1,89	7,88 ± 1,78
Colesterol, mg/dl	197 ± 46	205 ± 50	196 ± 47
Triglicéridos, mg/dl	132 ± 65	151 ± 92	133 ± 78
Bicarbonato, meq/l	21,5 ± 3,4	21,6 ± 3,1	22,6 ± 3,6
Fósforo, mg/dl	5,0 ± 1,2	5,0 ± 1,1	5,0 ± 1,2
Calcio x Fósforo, mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	46,2 ± 11,8	47,1 ± 11,3	46,0 ± 11,9
PTH, pg/ml	301 ± 216	314 ± 260	242 ± 207
PNNA, g/kg/day	1,03 ± 0,29	1,07 ± 0,27	1,01 ± 0,25
IECA o ARA, %	68	54	56
Estatinas, %	46	46	39
Diuréticos, %	51	60	68**
Alopurinol, %	18	22	19
Antiagregantes, %	24	21	29

<sup>a</sup>p < 0,05 Un subgrupo frente a cada uno de los otros subgrupos. Test Student-Newmann-Keuls.

<sup>b</sup>p < 0,05 Tercil medio frente a tercil inferior.

\*p < 0,0001 Chi-cuadrado.

\*\*p < 0,05 Chi-cuadrado.

media de AU significativamente superior a la de los pacientes con PCR inferior a la mediana ( $7,93 \pm 1,79$  frente  $7,24 \pm 2,03$  mg/dl,  $p = 0,001$ ).

Por regresión logística multivariable, las variables independientes que entraron a formar parte del mejor modelo predictivo fueron: el índice de comorbilidad, la edad, la función renal residual, la obesidad, y el AU (tabla II).

Las concentraciones de AU no se correlacionaron estadísticamente ni con la edad ni con el aclaramiento de creatinina ( $r = 0,058$  y  $r = 0,076$ , respectivamente). Las concentraciones medias de AU no fueron diferentes entre obesos y no obesos ( $7,62 \pm 1,87$  frente  $7,59 \pm 1,97$  mg/dl), o entre los pacientes agrupados según su grado de comorbilidad (grado 0:  $7,47 \pm 1,99$ ; grado 1:  $7,74 \pm 1,85$ ; grado 2:  $7,32 \pm 2,13$  mg/dl). No obstante, los pacientes tratados con diuréticos tenían una concentración media de AU significativamente superior a la de los no tratados ( $7,83 \pm 1,96$  frente  $7,23 \pm 1,86$  mg/dl,  $p = 0,005$ ).

Los resultados de la regresión lineal multivariable se muestran en la tabla III. Al igual que en la regre-

sión logística, las mejores variables relacionadas con los valores de PCR transformadas en logaritmo fueron: la edad, la función renal residual, el índice de comorbilidad, el índice de masa corporal, y el AU.

En la figura 3 se muestran las rectas de regresión parciales entre PCR y AU en pacientes con o sin comorbilidad. Ambas rectas de regresión son paralelas, indicando una ausencia de interacción de la comorbilidad sobre la relación PCR y AU. Tampoco se observó interacción de la obesidad, tratamiento con diuréticos o alopurinol en esta relación.

### Resistencia a la Insulina y Proteína C reactiva

Para analizar la influencia de la resistencia a la insulina sobre los valores de PCR, y sobre la relación entre la PCR y el AU, se realizó un estudio adicional en un subgrupo de 169 pacientes sin diabetes y con una glucemia basal inferior a 126 mg/dl. Las características de este subgrupo se muestran en la tabla IV.

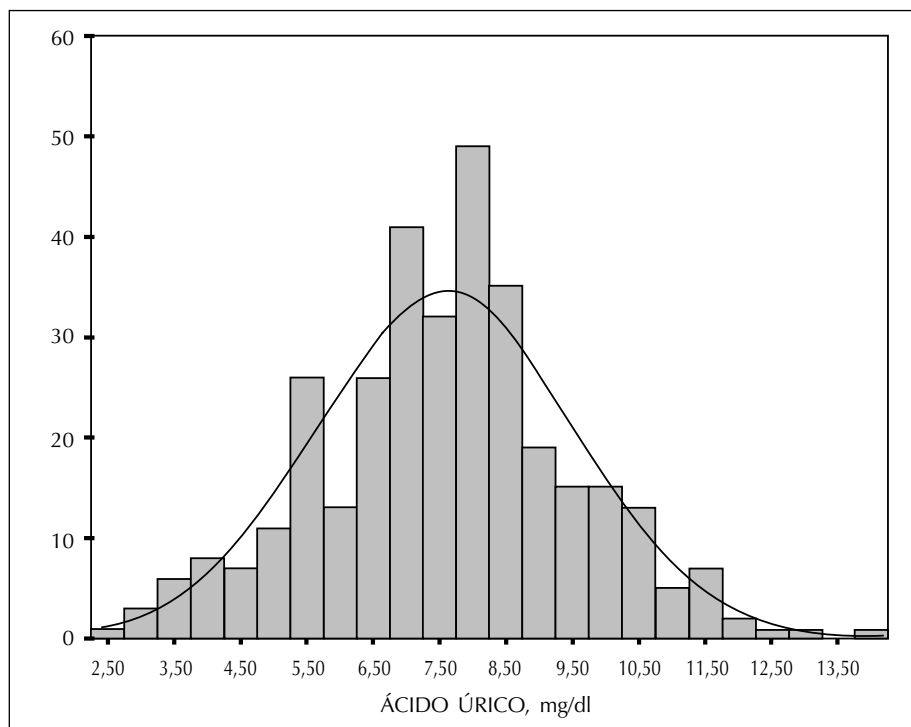


Fig. 2.—Histograma que representa la frecuencia de distribución de los valores de ácido úrico en el grupo de estudio.

Los pacientes con una PCR superior a 3,1 mg/L (mediana del subgrupo) tenían unos valores medios de HOMA-IR e insulina basal ligeramente superiores a los del resto de los pacientes, aunque sin que estas diferencias alcanzaran significación estadística ( $4,87 \pm 1,59$  frente  $4,50 \pm 1,74$  microUI/ml x mmol/L; y  $19,7 \pm 5,9$  frente  $18,6 \pm 6,4$  microUI/ml). Los niveles de HOMA-IR e insulina basal no fueron significativamente diferentes en obesos o no obesos ( $4,86 \pm 1,61$  frente  $4,62 \pm 1,70$  microUI/ml x mmol/L, y  $19,65 \pm 6,02$  frente  $18,92 \pm 6,21$  microUI/ml).

Mediante regresión logística, el índice de comorbilidad, la obesidad y el AU fueron las variables que mejor se relacionaron con una PCR superior a 3,1 mg/L (tabla V).

Mediante regresión lineal, la edad, el índice de comorbilidad, la obesidad y el AU fueron las variables que mejor se correlacionaron con los valores de PCR transformados en logaritmo (tabla V). Los valores de HOMA-IR o de insulina basal no se correlacionaron con los de PCR o AU.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la inflamación, establecida mediante PCR, es muy pre-

valente en pacientes con IRC avanzada prediálisis. La comorbilidad, la obesidad, la edad, la función renal residual, y las concentraciones de AU fueron los principales determinantes de la PCR. En un subgrupo de pacientes sin diabetes, la resistencia a la insulina no se relacionó con la PCR.

Numerosos estudios previos han demostrado que la comorbilidad<sup>12-14</sup>, la función renal residual<sup>29</sup>, o la obesidad<sup>30</sup> se relacionan con la PCR en pacientes urémicos. Los resultados de este estudio corroboran estas observaciones previas, pero además muestran por primera vez la existencia de una relación entre la PCR y los niveles de AU. Esta relación fue independiente de la función renal residual, la obesidad, la comorbilidad, el uso de diuréticos o alopurinol, y la resistencia a la insulina.

La hiperuricemia es un hallazgo muy frecuente en pacientes con IRC<sup>31</sup>. La alteración de la excreción renal de AU es el principal mecanismo patogénico que conduce a una elevación de las concentraciones de AU. No obstante, y como se demuestra en este estudio, pacientes con un grado similar de insuficiencia renal muestran un amplio rango de concentraciones séricas de AU, indicando que otros factores, probablemente relacionados con la generación de AU, también están involucrados en el grado de severidad de la hiperuricemia.

## ÁCIDO ÚRICO E INFLAMACIÓN EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

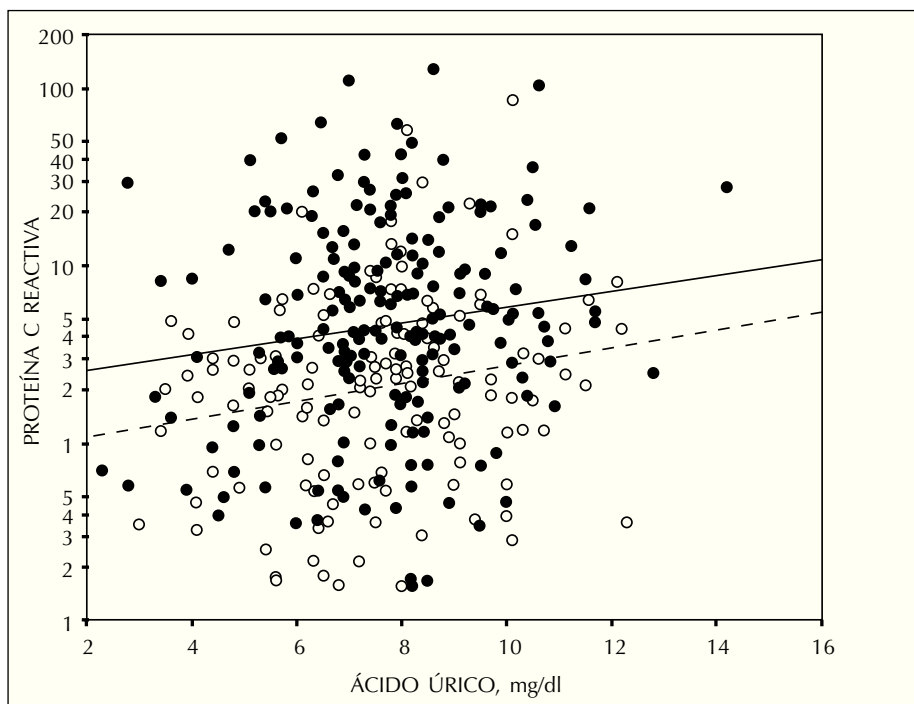


Fig. 3.—Correlación entre Proteína C Reactiva y ácido úrico. El eje Y se representa en escala logarítmica. Los pacientes con algún grado de comorbilidad (grado 1 ó 2 según el índice de Davies) pueden ser identificados en el gráfico por los círculos negros, y los pacientes sin comorbilidad por los círculos blancos. Las rectas parciales de regresión de los pacientes con o sin comorbilidad aparecen como líneas continuas y discontinuas respectivamente. Ambas rectas parciales de regresión son estadísticamente significativas (subgrupo con comorbilidad:  $\beta = 0,142$ ,  $p = 0,04$ ; subgrupo sin comorbilidad:  $\beta = 0,184$ ,  $p = 0,03$ ).

Numerosos estudios señalan a la hiperuricemia como un factor de riesgo cardiovascular, tanto en la población aparentemente sana como en hipertensos<sup>15-17</sup>. Más aún, la hiperuricemia es también un hallazgo muy frecuente en la insuficiencia cardíaca<sup>24</sup>, y en el síndrome metabólico<sup>25</sup>, procesos en los que la disfunción endotelial juega un papel fundamental en el desarro-

llo de sus complicaciones. Sin embargo, la posibilidad de la existencia de una insuficiencia renal no correctamente diagnosticada, o la asociación entre hiperuricemia y obesidad, resistencia a la insulina, dislipemia, o el uso de diuréticos, contribuyen a la incertidumbre sobre la existencia de una relación directa entre la hiperuricemia y la patología cardiovascular.

**Tabla II.** Factores asociados con una Proteína C Reactiva superior a la mediana

Variable	Análisis Univariable		Análisis Multivariable	
	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)
Edad (años)	0,063	1,018 (0,999-1,037)	0,029	1,019 (1,002-1,036)
Sexo (0 mujer, 1 hombre)	0,37	1,270 (0,748-2,155)		
Índice Comorbilidad (0,1,2)	0,0014	2,052 (1,321-3,194)	0,0005	2,037 (1,366-3,038)
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> (0,1)	0,0033	2,254 (1,310-3,869)	0,011	1,933 (1,166-3,202)
Aclaramiento Cr, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,108	0,950 (0,507-1,778)	0,021	0,946 (0,903-0,992)
Úrico, mg/dl	0,0002	1,296 (1,129-1,486)	0,0003	1,258 (1,109-1,426)
Colesterol, mg/dl	0,77	0,999 (0,993-1,005)		
Triglicéridos, mg/dl	0,67	0,999 (0,996-1,003)		
Bicarbonato, mmol/l	0,93	0,997 (0,921-1,077)		
Fósforo, mg/dl	0,51	1,198 (0,703-2,039)		
Calcio x Fósforo, mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	0,30	0,973 (0,923-1,024)		
PTH, pg/ml	0,56	0,999 (0,998-1,001)		
Hemoglobina, g/dl	0,44	0,938 (0,796-1,105)		
PNPNA, g/kg/d	0,49	0,698 (0,250-1,952)		
IECA or ARA, (0,1)	0,79	0,935 (0,558-1,566)		
Estatinas (0,1)	0,94	0,979 (0,589-1,627)		
Alopurinol, (0,1)	0,42	0,880 (0,780-3,339)		
Diuréticos, (0,1)	0,65	1,126 (0,673-1,885)		
Antiagregantes (0,1)	0,42	0,789 (0,442-1,405)		

**Tabla III.** Regresión lineal uni- y multivariable entre el logaritmo de la Proteína C Reactiva y las variables estudiadas

Variable	Análisis Univariante		Análisis Multivariable	
	P	Beta	P	Beta
Edad, años	0,018	0,1465	0,0055	0,1573
Sexo (0 mujer, 1 hombre)	0,31	0,0557		
Índice Comorbilidad (0,1,2)	0,0015	0,1869	0,0003	0,1954
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0,0001	0,2443	0,0001	0,2041
Aclaramiento Cr, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,11	-0,1065	0,0054	-0,1378
Úrico, mg/dl	0,0001	0,2042	0,0002	0,1824
Colesterol, mg/dl	0,82	0,0127		
Triglicéridos, mg/dl	0,54	-0,0362		
Bicarbonato, mmol/l	0,96	-0,0028		
Fósforo, mg/dl	0,92	0,0127		
Calcio x Fósforo, mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	0,91	0,0137		
PTH, pg/ml	0,076	-0,0946		
Hemoglobina, g/dl	0,14	-0,0802		
PNNA, g/kg/day	0,32	-0,0602		
IECA or ARA, (0,1)	0,49	-0,0358		
Estatinas (0,1)	0,26	-0,0599		
Alopurinol, (0,1)	0,15	0,0769		
Diuréticos, (0,1)	0,92	0,0051		
Antiagregantes (0,1)	0,95	-0,0032		

Se ha demostrado una relación entre la hiperuricemia y los marcadores de inflamación en pacientes con insuficiencia cardíaca o en aquéllos con el síndrome metabólico<sup>24,25</sup>. En el presente es-

**Tabla IV.** Características clínicas y bioquímicas de los 169 pacientes sin diabetes estudiados como subgrupo aparte

Edad (años)	62 ± 17
Sexo (hombre/mujer)	87 / 82
Índice Comorbilidad	
0	97
1	64
2	8
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,7 ± 4,9
Proteína C Reactiva, mg/l (mediana, rango intercuartil)	3,10 (1,28-7,49)
Aclaramiento Cr, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,6 ± 5,1
Hemoglobina, g/dl	11,40 ± 1,68
Albúmina, g/dl	3,94 ± 0,43
Úrico, mg/dl	7,42 ± 1,99
Colesterol, mg/dl	198 ± 47
Triglicéridos, mg/dl	135 ± 72
Bicarbonato, mmol/l	21,3 ± 3,6
Fósforo, mg/dl	4,79 ± 1,08
Calcio x Fósforo, mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>	44,9 ± 11,6
PTH, pg/ml	300 ± 230
Insulina ayunas, µU/ml	19,15 ± 6,15
HOMA-IR, mmol/l x µU/ml	4,69 ± 1,68
PNNA, g/kg/day	1,04 ± 0,27
IECA o ARA, %	62
Estatinas, %	34
Diuréticos, %	51
Alopurinol, %	25
Antiagregantes, %	18

tudio, se demuestra que independientemente de la función renal residual o de otras características clínicas reconocidas por su relación con la inflamación, los niveles de PCR se relacionaron con los de AU, reforzando la hipótesis de una relación entre ambos factores. Esta observación podría ayudar a entender el papel del AU en la patología cardiovascular.

La hiperuricemia se ha relacionado con la disfunción endotelial<sup>19,20</sup>, y la proliferación de las células del músculo liso vascular<sup>21,22</sup>. Además, se ha demostrado por estudios *in vitro* que el AU precipita un proceso inflamatorio en las células del músculo liso vascular de la rata, con activación de la MAPK p38, NF-kB, y el AP-1, y con un aumento en la expresión de la COX-2 y MCP-1<sup>32</sup>. Estos estudios sugieren una participación directa del AU en la patogenia de la enfermedad vascular y su inflamación.

Una explicación alternativa y/o complementaria podría ser que los niveles de AU estuvieran expresando la actividad de la xantina oxidoreductasa (XOR). Este enzima es un miembro de la familia de los enzimas que contienen molibdeno, y que posee dos formas, la xantina deshidrogenasa (XDH) y la xantina oxidasa (XO)<sup>33</sup>. Difieren estas dos formas en que la XO sólo reduce el oxígeno, mientras que la XDH puede reducir tanto el oxígeno como el NAD<sup>+</sup>, pero con una mayor afinidad por este último. Ambas formas catalizan la conversión de la hipoxantina a xantina, y de xantina a AU. Aunque durante muchas décadas se creyó que el único



**Tabla V.** Regresión logística y lineal multivariable en el subgrupo de 169 pacientes sin diabetes

Logística Multivariable		
Variable	p	OR (95% CI)
Índice Comorbilidad (0,1,2)	0,0001	4,79 (2,46-9,33)
IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	0,007	2,98 (1,35-6,59)
Úrico, mg/dl	0,008	1,28 (1,06-1,53)
Lineal Multivariable		
Variable	p	Beta
Edad (años)	0,014	0,212
Índice Comorbilidad (0,1,2)	0,0005	0,279
IMC, kg/m <sup>2</sup>	0,017	0,180
Úrico, mg/dl	0,0016	0,213

papel de la XOR era el catabolismo de las purinas, evidencias más recientes sugieren una participación biológica mucho más amplia<sup>33</sup>. Además de la generación de AU, la XOR también genera especies reactivas del oxígeno. Se ha demostrado que la actividad XOR ligada al endotelio se incrementa en más de un 200% en vasos dañados, y muestra una relación negativa con la vasodilatación mediada por el endotelio<sup>34</sup>. La hipoxia, los lipopolisacáridos, el interferón-gamma, interleucina-1, interleucina-6, TNF-alfa, cortisol, y prolactina han sido identificados como reguladores positivos de la expresión del gen de la XOR<sup>32</sup>.

Unas concentraciones elevadas de AU parecen reflejar el grado de activación de la XO en la insuficiencia cardíaca<sup>35</sup>. En estos pacientes, la hiperuricemia es independiente del tratamiento con diuréticos y de la insuficiencia renal, y predice la alteración del flujo sanguíneo periférico, el aumento de la resistencia vascular, así como la mortalidad<sup>35</sup>. Aunque existen ciertas dificultades técnicas para demostrar la participación de la XOR en los procesos de daño-reparación-inflamación de los vasos enfermos, la relación entre AU y PCR demostrada en el presente estudio invita a especular con la posibilidad de que la XOR podría estar involucrada en la patogenia de la inflamación en los pacientes con IRC.

Este estudio tiene limitaciones. Además de la PCR, no se determinaron otros marcadores inflamatorios como son la interleucina-6 o el factor de necrosis tumoral (TNF). El grado de correlación entre estos marcadores inflamatorios es muy alto<sup>3-5,29,30</sup>. La PCR no sólo es un marcador de inflamación sino que además ha sido involucrada directamente en el desarrollo de las complicaciones ateroscleróticas, siendo, por tanto, su determinación de máximo interés<sup>36</sup>. No obstante, es probable que los niveles de PCR no siempre reflejen el estado inflamatorio de todos los pacientes.

En este estudio hemos observado que los pacientes diabéticos, principalmente diabético tipo I, muestran unas concentraciones de PCR que son inferiores a las que cabría esperar por el número y severidad de los procesos comórbidos asociados. En conexión con este hallazgo, se ha demostrado que la insulina podría modular la síntesis hepática de PCR<sup>37</sup>. De esta forma, no se puede descartar que alguno de los pacientes incluidos en este estudio pudiera haberse calificado erróneamente como no inflamado.

En este estudio se incluyeron 66 pacientes tratados con alopurinol, y este hecho podría haber afectado a los resultados. Sin embargo, la correlación entre AU y PCR se mantuvo en el límite de la significación estadísticas en estos pacientes (p = 0,06). Además, el tratamiento con alopurinol fue incluido como variable independiente en todos los modelos analizados, sin que resultara ser predictiva. Más aun, la exclusión de estos 66 pacientes no modificó importantemente los resultados (datos no mostrados). De esta forma, la inhibición de la XO no parece modificar sustancialmente la relación entre AU y PCR, aunque parece interesante analizar en futuros estudios prospectivos el efecto de los inhibidores de la XO sobre la respuesta inflamatoria o sus consecuencias.

El tipo de obesidad (patrón periférico o central de distribución de grasa) no fue determinado en este estudio. Por tanto, no se puede descartar que uno de estos dos tipos de obesidad pudiera haber discriminado mejor la relación entre obesidad e inflamación.

En conclusión, la prevalencia de inflamación, determinada mediante PCR, es muy elevada en los pacientes con IRC prediálisis. Además de la comorbilidad, obesidad, función renal residual y edad, las concentraciones de AU se relacionan con los niveles de PCR. Esta asociación podría ayudar a entender la relación que existe entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular en otros grupos de población.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH: C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97: 2007-2011, 1998.
- Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE: C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 100: 96-102, 1999.
- Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55: 1899-1911, 1999.
- Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Giovannini L, Norpoth M, Metelli MR, Cristofani R, Bertelli AA, Sbragia G, Tetta C, Palla R, Colombo RL: C-reactive pro-

## F. CARAVACA y cols.

- tein and interleukin-6 levels are related to renal function in predialytic chronic renal failure. *Nephron* 91: 594-600, 2002.
5. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM: Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation* 107: 87-93, 2003.
  6. Spittle MA, Hoenich NA, Handelman GJ, Adhikarla R, Homel P, Levin NW: Oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 38: 1408-1413, 2001.
  7. Ikizler TA, Morrow JD, Roberts LJ, Evanson JA, Becker B, Hakim RM, Shyr Y, Himmelfarb J: Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 58: 190-197, 2002.
  8. Ayus JC, Sheikh-Hamad D: Silent infection in clotted hemodialysis access grafts. *J Am Soc Nephrol* 9: 1314-1321, 1998.
  9. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B, Bisesti V, Cimmaruta C, Marzano L, Minutolo R, Cuomo V, Guida B, Andreucci M, Rossi G: Role of different membranes in the release of interleukin-6 soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 54: 417-424, 2000.
  10. Schouten WEM, Grooteman MPC, Van Houste AJ, Schoorl M, Van Limbeek J, Nube MJ: Effects of dialyser and dialysate on the acute phase response in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15: 379-384, 2000.
  11. Tielemans C, Husson C, Schurmans T, Gastaldello K, Madhoun P, Delville JP, Marchant A, Goldman M, Vanherweghem JL: Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during *in vitro* hemodialysis. *Kidney Int* 49: 236-243, 1996.
  12. Papagianni A, Kalovououlos M, Kirmizis D, Vainas A, Belechri AM, Alexopoulos E, Memmos D: Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 113-119, 2003.
  13. Park CW, Shin YS, Kim CM, Lee SY, Yu SE, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, Bang BK: Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 1230-1239, 2002.
  14. Park R, Detrano R, Xiang M: Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C-reactive protein in predicting cardiovascular events in non-diabetic individuals. *Circulation* 106: 2073-2077, 2002.
  15. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relationship of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 141: 637-644, 1995.
  16. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 131: 7-13, 1999.
  17. Alderman MH, Cohen M, Madhavan S, Kivlighn S: Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 34: 144-150, 1999.
  18. Hsu SP, Pai MF, Peng YS, Chiang CK, Ho TI, Hung KY: Serum uric acid levels show a «J-shaped» association with all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 457-462, 2004.
  19. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 35: 746-751, 2000.
  20. Leyva F, Anker SD, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, Stevenson JC, Coats AJ: Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 18: 858-865, 1997.
  21. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, Mazzali M, Johnson RJ: Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 40: 355-360, 2002.
  22. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ: A role of uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 2888-2897, 2002.
  23. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB: Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis* 33: 225-234, 1999.
  24. Fröhlich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, Muehle R, Brenner H, Koenig W: Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 23: 1835-1839, 2000.
  25. Leyva F, Anker SD, Godsland I, Teixeira M, Hellewell PG, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ: Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J* 19: 1814-1822, 1998.
  26. Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI: Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 17: 1085-1092, 2002.
  27. Bergström J, Fürst P, Alvestrand A, Lindholm B: Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 44: 1048-1057, 1993.
  28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419, 1985.
  29. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Barany P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P: Association between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 41: 1212-1218, 2003.
  30. Wang AYM, Woo J, Lam CWK, Wang M, Sea MM, Lui SF, Li PK, Sanderson J: Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 14: 1871-1879, 2003.
  31. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA: Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 23: 347-351, 1994.
  32. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, Wamsley A, Sheikh-Hamad D, Lan HY, Feng L, Johnson RJ: Uric acid stimulates chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 41: 1287-1293, 2003.
  33. Berry CE, Hare JM: Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 555: 589-606, 2004.
  34. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, Harrison DG, Hornig B, Drexler H: Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 106: 3073-3078, 2002.
  35. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Ciccoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ: Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 107: 1991-1997, 2003.
  36. Pepys MB, Hirschfield GM: C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111: 1805-1812, 2003.
  37. O'Riordain MG, Ross JA, Fearon KC, Maingay J, Farouk M, Gorden OJ, Carter DC: Insulin and counterregulatory hormones influence acute-phase protein production in human hepatocytes. *Am J Physiol (Endocrinol. Metab)* 269: E323-E330, 1995.