



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
UNIDAD DE NEFROLOGÍA, DIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL  
POSTGRADO DE NEFROLOGÍA

**Manejo Renal del Ácido úrico en Portadores de Enfermedad  
Renal Poliquística Autosómica Dominante con Función Renal  
Normal**

Autor: Dra. Kira Suarez F.

Tutor: Dra. Carmen Fernández

Mérida, Venezuela

2015

**Manejo Renal del Ácido úrico en Portadores de Enfermedad  
Renal Poliquística Autosómica Dominante con Función Renal  
Normal**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO  
**KIRA YVONNETH SUAREZ FLORES C.I 18.310.296** ANTE EL CONSEJO DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO  
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

**Autor:**

Dra. Kira Yvonneth Suarez Flores  
Médico General Residente de III año de Nefrología  
Facultada de Medicina  
Universidad de Los Andes  
**Mérida – Venezuela**

**Tutor:**

Dra. Carmen Fernández  
Especialista en Nefrología  
Profesor Titular de la facultad de Medicina  
Universitario de Los Andes  
Mérida- Venezuela

## TABLA DE CONTENIDO

| Índice                           | Pág. |
|----------------------------------|------|
| 1. Introducción                  | 7    |
| 2. Marco Teórico                 | 9    |
| 3. Glosario de términos          | 14   |
| 4. Hipótesis                     | 16   |
| 5. Objetivos de la investigación |      |
| 5.1 Objetivo general             | 17   |
| 5.2 Objetivos específicos        | 17   |
| 6. Justificación del problema    | 18   |
| 7. Sistema de variables          | 20   |
| 8. Materiales y métodos          | 20   |
| 8.1 Población y lugar de estudio | 21   |
| 8.2 Criterios de Inclusión       | 21   |
| 8.3 Criterios de Exclusión       | 21   |
| 9. Metodología                   |      |
| 9.1 Análisis estadístico         | 22   |
| 10. Resultados                   | 23   |
| 11. Discusión                    | 27   |
| 12. Conclusión y recomendaciones | 29   |
| 13. Bibliografía                 | 30   |

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** La Enfermedad Renal Poliquística del Adulto es una patología monogenética multisistémica, que se caracteriza predominantemente por la presencia de múltiples quistes renales bilaterales. La hiperuricemia no ha sido reportada como signo concomitante de esta patología, el objetivo de este estudio fue evaluar el manejo renal del ácido úrico en portadores de ERPAD con hiperuricemia y función renal conservada.

**MATERIALES Y METODOS:** Se realizó un estudio transversal de tipo caso control en pacientes portadores de ERPAD y función renal conservada que cumplieron con los criterios de inclusión, divididos en dos grupos, casos (portadores de ERPAD e hiperuricemia) y controles (portadores de ERPAD sin hiperuricemia). Se tomaron parámetros sanguíneos y urinarios recolectados en un estudio previo.

**RESULTADOS:** se incluyeron una muestra de 50 pacientes, con N=28 para el grupo de casos y N=22 para el grupo control, con edad promedio de  $29,10 \pm 11,32$  años, con predominio del género femenino del 52 % en ambos grupos. El Clearance de creatinina no tuvo diferencia significativa entre grupos, tanto los casos como los controles presentaron niveles de uricosuria disminuidos, el Clearance de Acido úrico está disminuido en el grupo de casos en relación al grupo control donde esta aumentado, la Fracción de excreción de Acido úrico esta disminuida de forma más acentuada en el grupo de casos respecto al grupo control y la relación Clearance de Ácido úrico/ Clearance de creatinina es más bajo en el grupo de casos respecto a los controles.

**CONCLUSION:** Los pacientes con ERPAD y función renal normal presentan alteración en el manejo renal del ácido úrico, siendo catalogados como portadores de hiperuricemia hipouricosurica, planteando sea secundario a una alteración renal en el proceso de secreción o reabsorción post secreción.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Adult Polycystic Kidney Disease is a multisystemic disease monogenetic, which is predominantly characterized by the presence of multiple bilateral renal cysts. Hyperuricemia has not been reported as a concomitant sign of this disease, the aim of this study was to evaluate the renal handling of uric acid in patients with ADPKD with hyperuricemia and preserved renal function.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional case-control study in patients with ADPKD and normal renal function who met the inclusion criteria, divided into two groups cases (carriers of ADPKD and hyperuricemia) and controls (carriers of ADPKD was made without hyperuricemia). Blood and urinary parameters collected in a previous study were taken.

**RESULTS:** A sample of 50 patients were included, with N = 28 for the case group and N = 22 for the control group, with a mean age of  $29.10 \pm 11.32$  years, with a predominance of the female gender 52% both groups. The Clcr had no significant difference between groups, both cases and controls had decreased levels uricosuria, The Cloister is decreased in the case group relative to the control group where this increased the FEAU is decreased more sharply in the group of cases in the control group and CIAu / Clcr ratio it is lower in the case group compared to controls.

**CONCLUSION:** Patients with ADPKD and normal renal function exhibit impaired renal handling of uric acid, being cataloged as having hipouricosurica hyperuricemia, raising Secondary is a kidney disorder in the process of secretion or reabsorption postsecreción..

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Poliquística del Adulto es una patología monogénica multisistémica, que se caracteriza predominantemente por la presencia de múltiples quistes renales bilaterales, así como por manifestaciones extrarrenales (quistes en otros órganos, anomalías vasculares, cardíacas, digestivas, músculo esqueléticas) que se desarrollan en grado variable.<sup>1</sup>

Es la más frecuente de las enfermedades renales hereditarias con una prevalencia de 1:400 a 1:1000 nacidos vivos.<sup>2</sup> La Enfermedad Renal Poliquística se hereda de forma autosómica dominante con una penetrancia completa, por lo que cada hijo de un padre afectado tiene un 50 % de probabilidades de heredar el gen afectado. Es una enfermedad genéticamente heterogénea en donde existen dos genes implicados PKD1 (en el cromosoma 16; responsable del 85 % casos) y PKD2 (cromosoma 4, responsable del 15% casos).

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

La mayoría de los pacientes con mutaciones del gen PKD1 desarrollan enfermedad renal terminal a una edad media de 54 años; por el contrario más de un 50 % de los pacientes con mutaciones en el gen PKD2 tienen una adecuada función renal a dicha edad (alcanzan la Enfermedad renal Crónica Terminal a los 74 años).<sup>3</sup> Las Poliquistina -1 y Poliquistina- 2 son glicoproteínas codificadas por estos genes, pertenecientes a una familia de canales receptores transitorios de potencial cuyo papel principal es la regulación del calcio intracelular. La disminución en el número de estas proteínas por debajo de un nivel crítico da como resultado un cambio fenotípico que se caracteriza por la incapacidad de mantener la polaridad celular, un aumento en la tasa de proliferación y apoptosis, la expresión de un fenotipo secretorio y la remodelación de la matriz extracelular.<sup>4</sup>

Los quistes se originan como dilataciones focales de los túbulos renales, perdiendo luego la conexión a estos. En estadios iniciales el parénquima renal tiene una apariencia relativamente normal, en estadios terminales los quistes son de gran tamaño, con solo segmentos aislados de parénquima renal rodeado de abundante tejido fibroso, originando nefritis intersticial crónica que conlleva a la ERC terminal.

Hay una disminución en la capacidad de concentración de la orina que puede manifestarse desde estadios iniciales de la enfermedad, y que puede deberse bien a una alteración de la arquitectura medular por los quistes o a un defecto celular directamente relacionado a la función de la poliquistina. La hipertensión arterial es la manifestación más frecuente de la ERPAD y el principal factor que contribuye a la progresión de la enfermedad, la cual está precedida por una disminución del flujo sanguíneo renal que puede detectarse en individuos jóvenes incluso con cifras de presión arterial normal.<sup>5</sup>

Como consecuencia de la pérdida de la función renal y en ausencia de errores innatos del metabolismo de las purinas, se ha descrito la presencia de hiperuricemia en pacientes con ERC avanzada; sin embargo en portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal conservada el hallazgo de esta alteración no ha sido reportado.

En un estudio previo realizado en este centro asistencial, en el que se estudió la función tubular renal en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal conservada, se evidencio en 6 de 8 familias estudiadas, la presencia de hiperuricemia; por lo que nos planteamos las siguientes interrogantes; ¿Es la hiperuricemia secundaria a una alteración en el manejo renal del ácido úrico a nivel del túbulo renal? o ¿Es una variante de ERPAD que cursa con hiperuricemia?

## MARCO TEÓRICO

La Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante es una patología que se caracteriza por la aparición progresiva de quistes en el epitelio tubular renal, con incremento gradual de número y tamaño; que da como primera manifestación clínica la aparición de hipostenuria (perdida de la capacidad de concentración urinaria), posteriormente origina reducción del flujo sanguíneo renal y pérdida progresiva del parénquima renal, el cual es a su vez remplazado por lesiones quísticas.<sup>6</sup>

Esta enfermedad fue reportada por primera vez en Francia a comienzos del siglo XVII y otros la sitúan a finales del siglo XIX. La naturaleza hereditaria de esta enfermedad fue reconocida desde principios del siglo XX. Los estudios de Dalgaard en 1957 establecieron el patrón de herencia autosómico dominante de la enfermedad. En 1986 se localiza uno de los genes de la enfermedad (PDK1) en el cromosoma 16; Posteriormente se halló otra alteración ubicada en el cromosoma 4 (PDK2), lo que demuestra que esta enfermedad tiene heterogeneidad genética.<sup>7</sup>

Los síntomas principales que hacen que los pacientes no detectados en pesquisajes familiares consulten al médico son: hipertensión arterial, dolor en el flanco, infección urinaria, hematuria y nefrolitiasis en el 20 a 30 % de los casos.<sup>8</sup>

La hipertensión suele desarrollarse en general antes de que aparezca disminución de la tasa de filtración glomerular, y está acompañada de un aumento de la fracción de filtración y de un manejo inadecuado del sodio con una extensa remodelación de la vasculatura renal.<sup>9</sup>

La asociación entre tamaño renal y prevalencia de HTA apoya la hipótesis de que el estiramiento y la compresión del árbol vascular por la expansión de los quistes causa isquemia y activa el sistema renina angiotensina.

Ciertas funciones endocrinas del riñón también parecen alterarse, reflejándose tanto en la secreción de renina como de eritropoyetina. La secreción de renina está relacionada con la hipertensión arterial como se señaló anteriormente, y los niveles altos de eritropoyetina ayudan a mantener un nivel de hemoglobina y hematocrito más altos que en las insuficiencias renales por otras causas.<sup>9</sup>

Las manifestaciones extrarrenales pueden ser quísticas y no quísticas. Los quistes se presentan en el hígado, ovarios, páncreas y bazo. Las manifestaciones no quísticas incluyen las anormalidades de las válvulas cardíacas, los aneurismas cerebrales y los divertículos del colon. Los quistes hepáticos se originan probablemente del epitelio biliar y aparecen aproximadamente 10 años después de los quistes renales.

El diagnóstico de la enfermedad se establece mediante la utilización de pruebas radiológicas. La ecografía es el estudio de imagen habitualmente empleado por su bajo costo e inocuidad. Actualmente se utilizan los criterios de Ravine Modificado, con una sensibilidad de casi el 100 % para individuos de 30 años o más y para individuos más jóvenes con mutaciones del gen PKD1; pero solo con un 67% para individuos con mutaciones del gen PKD2 menores de 30 años.<sup>9</sup>

El tratamiento actual es sintomático, por lo que busca controlar las manifestaciones que generales y evitar el mayor deterioro de la función renal por las comorbilidades asociadas, Incluye control de las cifras de tensión arterial mediante la utilización de fármacos como IECA o ARA.

El ácido úrico es sintetizado en el hígado como producto final del metabolismo de las purinas, su eliminación por la orina constituye aproximadamente el 70% de la producción diaria, el resto se elimina por las heces.

El Ácido úrico es manejado a nivel renal a través de cuatro mecanismos:

1. Filtración
2. Reabsorción tubular precoz
3. Secreción tubular en una región más distal del túbulo proximal
4. Reabsorción postsecreción.

Los valores normales de uricosuria son de  $620 \pm 75$  mg/ día. Los niveles elevados en plasma son consecuencia de hiperproducción, reducción en el filtrado glomerular o de una alteración del manejo tubular. En este último caso pueden darse dos modalidades; el aumento de la reabsorción proximal, distal o ambas; o una relativa incapacidad para secretar uratos al túbulo renal, fundamentalmente en situación de hiperuricemia.<sup>10</sup>

El Ácido úrico del plasma se filtra libremente por el glomérulo a una temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$  en un 95 %. La reabsorción tubular en los tramos iniciales del túbulo proximal es el segundo mecanismo del manejo renal del ácido úrico, entre el 98 y 100% del úrico filtrado se incorpora de nuevo al plasma del capilar peritubular por este componente. La reabsorción tubular aumenta en casos de hipovolemia o depleción hidrosalina, contribuyendo al desarrollo de la hiperuricemia.<sup>11</sup>

Existe en el riñón un sistema de transporte activo para todas las sustancias que se comportan como ácidos débiles o aniones, el cual es inespecífico y en el que se incluye al ácido úrico plasmático, que en virtud de su pK y del pH sanguíneo, circula en un 98 % como urato sódico, comportándose como un anión.

El transportador URAT1 que reabsorbe el urato filtrado fue identificado por Enomoto et al. en el año 2002. Está localizado en la membrana apical de las células del túbulo proximal y es codificado por el gen SLC22A12. URAT1 pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos. En el riñón humano, el urato es transportado por medio del URAT1 a través de la membrana apical de las células tubulares proximales, en intercambio con aniones que son transportados hacia la luz tubular para mantener un balance eléctrico adecuado.<sup>12</sup>

La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante los transportadores basolaterales. En el 2003, Jutabna et al. Identificaron un nuevo transportador de iones orgánicos voltaje sensible, URATv1, que facilita la salida de urato de la célula. Es codificado por el gen SLC2A9. Posteriormente, fue denominado como GLUT9 al conocerse que pertenece a una familia de proteínas facilitadoras del transporte de hexosas (fructosa, glucosa). Se han descrito dos variantes de la proteína: una isoforma GLUT9L que se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y una isoforma GLUT9S que se expresa exclusivamente en la membrana apical de dichas células.<sup>13</sup>

El tercer mecanismo es la secreción masiva de urato que equivale a un 50% de la carga filtrada, ocurre en el segmento S2, utiliza proteínas de la familia de los transportadores de aniones orgánicos (OAT) y es responsable de la mayoría del ácido úrico excretado en la orina. Por último el urato secretado es reabsorbido en la porción final del túbulo contorneado distal (S3) mediante los mismos mecanismos presentes en el segmento S2 lo que constituye el cuarto paso o la reabsorción post secreción.

Cuando se pretenda conocer la patogenia de la hiperuricemia lo primero a evaluar son los niveles de uricosuria en orina de 24 horas, así como conocer la tasa filtración glomerular, cuyo descenso (por debajo de 30 ml/min) es bien conocido que inducirá hiperuricemia.

Los datos combinados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) y CHS (Cardiovascular Health Study) que incluyeron un total de 13.338 pacientes muestran que cada aumento de 1mg/dl de Ácido úrico incrementa el riesgo de desarrollar ERC entre un 7-16 %. Bellomo y Cols en 900 adultos sanos seguidos durante 5 años encontraron que el aumento de 50 mmol/l (1 mg/dl) de ácido úrico se asocia con el aumento de un 23 % del riesgo de una caída de filtración glomerular de más de 2 ml/min/año.<sup>14</sup>

Las principales lesiones que produce la hiperuricemia a nivel renal son la glomeruloesclerosis, artropatía y fibrosis intersticial. El mecanismo de lesión se debe al desarrollo de una arteriopatía glomerular que deteriora la respuesta de autorregulación renal y causa hipertensión glomerular.<sup>15</sup>

El manejo tubular del ácido úrico vendrá dado por las variaciones en la excreción fraccional del mismo, es decir el cociente del aclaramiento de urato por el de creatinina. Sus valores normales oscilan entre 0,05 – 0,10, Si esta aumentado indicara perdida tubular de urato, si esta reducido hablara de retención. Tanto un caso como el otro obedecerá al balance entre mecanismos reabsortivos y secretores.<sup>10</sup>

La función tubular renal en relación a el manejo del ácido úrico en pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante que tengan función renal conservada y que cursen con hiperuricemia no ha sido descrita; por lo que nos planteamos estudiar el manejo renal de dicha sustancia para evaluar si en estos pacientes existe una alteración en algunos de los procesos que sufre a nivel renal antes de ser eliminada por la orina.

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

1. **Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante:** enfermedad multisistémica caracterizada por la presencia de múltiples quistes renales bilaterales.<sup>1</sup>
2. **Función Renal Conservada:** Evidencia de  $Cl_{cr} > 90$  ml/min.<sup>16</sup>
3. **Hiperuricemia:** aumento del Ácido úrico por encima de su punto de solubilidad en agua (6,8 mg/dl).<sup>17</sup>
4. **Clearance de Ácido Úrico:** Volumen de plasma sanguíneo (ml) que por efecto de la función renal queda libre de Ácido úrico en una unidad de tiempo (minutos).<sup>18</sup>

$$Cl_{Ua} = \frac{V_u}{P_{Ua}} \times U_{a,u}$$

Pau

Dónde:  $V_u$ : volumen urinario en ml/ minuto

Vol: concentración urinaria de ácido úrico

$P_{Ua}$ : concentración plasmática de ácido úrico

Valor de referencia: 7-12 ml/min<sup>19</sup>

5. **Excreción Fraccionada de Ácido úrico:** es el porcentaje de ácido úrico filtrado que finalmente termina en la orina. Para calcularla se relaciona su concentración en orina con la concentración plasmática, y se divide por la relación orina/plasma de otra sustancia utilizada como referencia.<sup>20</sup>

$$EFUa = \frac{U_{Ua}}{P_{Ua}} \times P_{Cr}$$

$U_{Cr} \times P_{Ua}$

Dónde:  $U_{Ua}$ : concentración urinaria de ácido úrico

Pcr: concentración plasmática de creatinina

Ucr: concentración urinaria de creatinina

PUa: concentración plasmática de ácido úrico

Valor de referencia:  $7,6 \pm 2,98$  <sup>13</sup>

6. **Relación Clearance Ácido úrico / Clearance Creatinina:** es el producto de la relación de los niveles de Clearance de ácido úrico y Clearance de creatinina.

$R \text{ Cl au/ Cl cr} = \frac{\text{Cl au}}{\text{Cl cr}}$

Cl cr

Dónde: Cl au: Clearance de ácido úrico

Cl cr: Clearance de creatinina

Valor de referencia: 0,04-0,100<sup>21</sup>

www.bdigital.ula.ve

## **HIPÓTESIS**

Es la hiperuricemia en pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal conservada, es una alteración secundaria al manejo renal del Ácido úrico

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Conocer el manejo renal del Ácido Úrico en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica dominante e hiperuricemia con función renal conservada.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la excreción de Ácido úrico en orina de 24 horas en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal normal e hiperuricemia.
2. Determinar el Clearance de Ácido úrico en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal normal e hiperuricemia.
3. Realizar excreción fraccionada de Ácido úrico en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal normal e hiperuricemia.
4. Calcular la relación Clearance de ácido úrico / Clearance de creatinina en pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal normal e hiperuricemia.

## JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Al realizar una revisión de las características de la Enfermedad Renal Poliquística autosómica Dominante, su epidemiología, patogenia, clínica y diagnóstico; no se describe como parte de esta patología la evidencia de hiperuricemia en pacientes portadores de la enfermedad que cursen con función renal conservada.

Tras un estudio realizado en esta institución donde se evaluó la función tubular de los pacientes con Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función renal normal, reveló la presencia de hiperuricemia en 6 de 8 familias estudiadas; planteando la necesidad de esclarecer cuál es la causa de dicha alteración y determinar si es secundario al manejo renal del ácido úrico.

La asociación entre la hiperuricemia y la función renal es muy estrecha, ya que el ácido úrico se elimina en sus 2/3 partes por el riñón. La hiperuricemia puede dar origen a un espectro clínico variable que incluye patologías secundarias en su mayoría a la precipitación de cristales de uratos; como la gota, la nefrolitiasis úrica, nefropatías agudas por depósito a nivel tubular o nefropatías crónicas por depósito intersticial que origina fibrosis intersticial.<sup>16</sup>

Conociendo que la oxidación enzimática de la adenina y guanina originan el Ácido úrico o 2-6-8- trioxipurina y que la hiperuricemia puede aparecer como consecuencia de diferentes mecanismos patogénicos, se describe:

1. Hiperuricemia hereditaria o primaria (por aumento de la síntesis de novo)
2. Hiperuricemia adquirida o secundaria (por producción exagerada, aumento del aporte exógeno o disminución de la eliminación renal)

Basados en la evidencia de que la ERPAD es la más frecuente de las enfermedades hereditarias que afectan la función renal y constituye gran parte de la etiología de la ERC terminal que requiere terapia de sustitución; consideramos que siendo la hiperuricemia un factor que puede influir en el ritmo de progresión de esta patología, es importante evaluar la función tubular en relación a el manejo del metabolismo del ácido úrico y poder de esta forma instaurar medidas preventivas o tratamiento para disminuir sus efectos deletéreos.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## SISTEMA DE VARIABLES

### **Dependientes:**

Valores plasmáticos de Urea, Creatinina y Ácido úrico, Clearance de creatinina, Clearance de Ácido úrico, Fracción de Excreción de Ácido úrico y Relación Ácido úrico / Creatinina.

### **Independiente:**

Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante.

## MATERIALES Y MÉTODOS

www.bdigital.ula.ve

### **Diseño del estudio:**

Se realizara un estudio transversal de tipo caso control, mediante la evaluación de la función tubular en los pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con función Renal normal e hiperuricemia (**casos**) y los portadores de ERPAD sin hiperuricemia (**controles**).

### **Pruebas a realizar:**

- Urea plasmática
- Creatinina plasmática
- Ácido úrico plasmático
- Creatinina urinaria
- Cl creatinina

- Cl ácido úrico
- Fracción de excreción Ácido úrico
- Relación Clearance Ácido úrico/ Clearance creatinina

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con evidencia de hiperuricemia y con función renal normal, miembros de 8 familias residenciadas en la ciudad de Merida, que cumplen con los criterios de inclusión.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante que tengan función renal normal (Cl cr > 90 ml/min) e hiperuricemia.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante con deterioro de la función renal.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19.

Para describir la muestra se utilizarán medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar con el 95% de intervalo de confianza).

Las variables categóricas se expresarán como porcentajes y se compararán con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, con un nivel de significancia estadística de  $P < 0,05$

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## RESULTADOS

De los datos obtenidos en un estudio previo realizado en este centro, donde se recolecto información de 8 familias portadoras de ERPAD, se excluyeron dos grupos familiares por no aportar ningún caso (paciente con ERPAD e hiperuricemia).

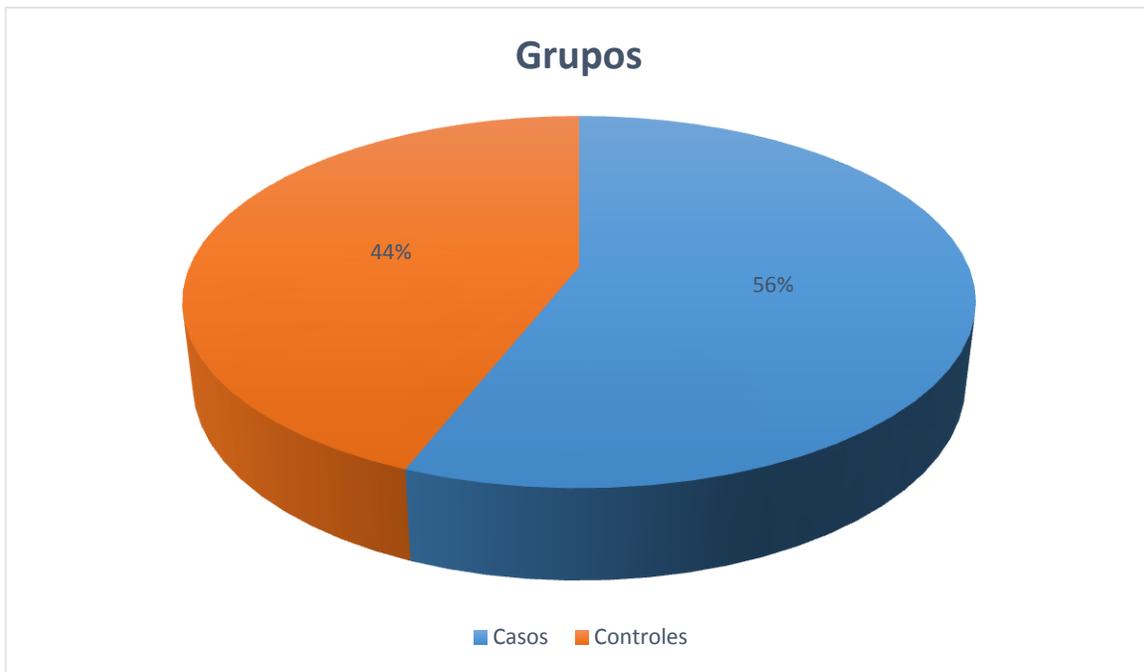
Se estudiaron un total de 50 pacientes todos portadores de ERPAD quienes cumplieron los criterios de inclusión, correspondientes a 6 familias, agrupadas en casos (N=28) pacientes con hiperuricemia y controles (N=22) pacientes sin hiperuricemia. (Tabla N° 1, Figura N°1)

Tabla N° 1: Distribución de los miembros de cada Familia.

| Familia      | Casos     |              | Controles |              | Total     |              |
|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
|              | Frec.     | %            | Frec.     | %            | Frec.     | %            |
| Familia 1    | 5         | 17,9         | 4         | 18,2         | 9         | 18,0         |
| Familia 2    | 5         | 17,9         | 2         | 9,1          | 7         | 14,0         |
| Familia 3    | 1         | 3,6          | 7         | 31,8         | 8         | 16,0         |
| Familia 4    | 3         | 10,7         | 3         | 13,6         | 6         | 12,0         |
| Familia 5    | 6         | 21,4         | 2         | 9,1          | 8         | 16,0         |
| Familia 6    | 8         | 28,6         | 4         | 18,2         | 12        | 24,0         |
| <b>Total</b> | <b>28</b> | <b>100,0</b> | <b>22</b> | <b>100,0</b> | <b>50</b> | <b>100,0</b> |

Datos expresados en valor absoluto y Porcentaje  
Fuente: Instrumento de recolección de Datos.

Figura N° 1. Distribución de la Muestra en dos grupos



La distribución de la muestra por género arroja predominio en el 52% del sexo femenino contra el 28% del sexo masculino.

Tabla N° 2: Distribución por Género.

| Género       | Casos     |              | Controles |              | Total     |              |
|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
|              | Frec.     | %            | Frec.     | %            | Frec.     | %            |
| Femenino     | 16        | 57,1         | 10        | 45,5         | 26        | 52,0         |
| Masculino    | 12        | 42,9         | 12        | 54,5         | 24        | 48,0         |
| <b>Total</b> | <b>28</b> | <b>100,0</b> | <b>22</b> | <b>100,0</b> | <b>50</b> | <b>100,0</b> |

Datos expresados en valor absoluto y Porcentaje  
 Fuente: Instrumento de recolección de Datos.

La edad promedio fue de  $29,10 \pm 11,32$  años, los cuales se dividieron en 4 grupos etarios, estando la mayor parte de la población entre los 20 y 29 años de edad para el grupo de casos y en los controles el predominio fue en el grupo de menores de 20 años.

Tabla N° 3: Distribución por Grupo de Edad.

| Grupo de Edad | Casos     |              | Controles |              | Total     |              |
|---------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
|               | Frec.     | %            | Frec.     | %            | Frec.     | %            |
| < 20 años     | 7         | 25,0         | 7         | 31,8         | 14        | 28,0         |
| 20 - 29 años  | 10        | 35,7         | 6         | 27,3         | 16        | 32,0         |
| 30 - 39 años  | 4         | 14,3         | 3         | 13,6         | 7         | 14,0         |
| 40 - 50 años  | 7         | 25,0         | 6         | 27,3         | 13        | 26,0         |
| <b>Total</b>  | <b>28</b> | <b>100,0</b> | <b>22</b> | <b>100,0</b> | <b>50</b> | <b>100,0</b> |

Datos expresados en valor absoluto y Porcentaje

Fuente: Instrumento de recolección de Datos.

www.bdigital.ula.ve

El valor promedio de ácido úrico plasmático para el grupo de casos fue de  $7,85 \pm 0,83$  y de  $4,03 \pm 0,96$  para el grupo control, siendo estadísticamente significativo con una  $P < 0,005$ .

Tabla N° 4: Parámetros Sanguíneos en los pacientes con ERPAD e Hiperuricemia vs ERPAD sin Hiperuricemia

| Parámetros Sanguíneos | Casos            | Controles        | p*     |
|-----------------------|------------------|------------------|--------|
|                       | Pr-DST           | Pr-DST           |        |
| Ácido Úrico           | $7,85 \pm 0,83$  | $4,03 \pm 0,96$  | 0,000* |
| Urea                  | $25,92 \pm 6,16$ | $22,86 \pm 4,54$ | 0,057  |
| Creatinina            | $0,81 \pm 0,14$  | $0,78 \pm 0,12$  | 0,439  |

Datos expresados en promedio (Pr) y Desviación Estándar (DST). VR: Valor de Referencia. P\*:

Estadísticamente Significativo

En la tabla N° 5 se pueden observar los parámetros urinarios de ambos grupos, con niveles de uricosuria promedio de  $526,78 \pm 52,66$  mg/24 horas para el grupo de casos y  $530,95 \pm 84,56$  para los controles; el Clearance de creatinina (Cl Cr) fue de  $105,17 \pm 11,9$  ml/min para los casos y  $111,09 \pm 15,06$  para los controles; Clearance de ácido úrico de  $7,93 \pm 4,05$  en los casos respecto a  $13,55 \pm 8,17$  en los controles; la fracción de excreción de ácido úrico es de  $1,12 \pm 0,53$  en casos y  $1,81 \pm 0,68$  en controles y la relación Clearance ácido úrico / Clearance creatinina es de  $0,076 \pm 0,037$  en casos y  $0,126 \pm 0,083$  en controles; todos estos valores son estadísticamente significativos.

Tabla N° 5: Parámetros Urinarios el los pacientes con ERPAD e Hiperuricemia vs ERPAD sin Hiperuricemia

| Parámetros<br>Sanguíneos | Casos           | Controles      | p*     |
|--------------------------|-----------------|----------------|--------|
|                          | Pr-DST          | Pr-DST         |        |
| Vu 24 horas (ml)         | 2436,71±1286,29 | 2000,91±808,58 | 0,169  |
| Ácido Úrico (mg/24h)     | 526,78±52,66    | 530,95±84,56   | 0,035* |
| Creatinina (mg/24h)      | 63,42±42,57     | 65,04±21,57    | 0,126  |
| Cl Cr (ml/min)           | 105,17±11,92    | 111,09±15,06   | 0,035* |
| Cl Au (ml/min)           | 7,93±4,05       | 13,55±8,17     | 0,003* |
| Fe Au                    | 1,12±0,53       | 1,81±0,68      | 0,001* |
| R ClAu / Cl Cr           | 0,076±0,037     | 0,126±0,083    | 0,012* |

Datos expresados en promedio (Pr) y Desviación Estándar (DST). VR: Valor de Referencia. p\*: Estadísticamente Significativo

## DISCUSIÓN

La Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante del Adulto supone la etiología del 5-10% de los pacientes en programa de depuración extrarrenal; el estudio de esta ha sido escaso hasta los últimos años en que se han llevado a cabo numerosos trabajos con el objetivo de identificar los factores predictivos de la progresión rápida de la enfermedad renal.<sup>22</sup> El manejo renal del ácido úrico en pacientes portadores de ERPAD ha sido motivo de investigaciones para determinar si existe o no una alteración en su homeostasis que condicione hiperuricemia antes del desarrollo de insuficiencia renal; un estudio realizado por Kaehlny et col. Donde se estudiaron 301 sujetos, 163 con ERPAD y 138 familiares sin ERPAD por ecografía, con aclaramiento de creatinina superior a 80 ml / minuto / 1,73 m<sup>2</sup>, obtuvo muestras sanguíneas y de orina de 24 horas para la determinación de ácido úrico y creatinina, demostró que la uricosuria y fracción excretada de ácido úrico no difirió en ambos grupos de estudio; considerando que la homeostasis del ácido úrico se conserva en los individuos con ERPAD con función renal normal, en comparación con los familiares no afectados y que la hiperuricemia y la disminución de la excreción renal del ácido úrico se desarrollan como consecuencia del deterioro de la función renal de forma similar a lo que ocurre en los sujetos control.<sup>23</sup>

Panizo et col. Estudiaron los factores involucrados en la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes portadores de ERPAD, mediante la realización de un estudio retrospectivo con una muestra de 101 pacientes con un seguimiento a 69 meses, determinando que la hiperuricemia al igual que la presión arterial sistólica basal son factores que influyen negativamente en la progresión de la enfermedad renal.<sup>24</sup> En otras patologías quísticas como las llamadas enfermedades renales Asociadas a Uromodulina dentro de las cuales se incluyen las previamente conocidas como enfermedad medular quística renal tipo 2 (MCKD2), nefropatía hiperuricémica familiar juvenil, nefropatía asociada a hiperuricemia y gota, y enfermedad glomeruloquística renal, si se describe la hiperuricemia como consecuencia del acumulo anómalo de esta proteína, lo que origina una reducción en la eliminación de uratos y un aumento de su reabsorción proximal dando lugar a una hiperuricemia hipouricosúrica.<sup>25</sup>

La evaluación de parámetros séricos y urinarios según como lo describe Rodrigo J.<sup>26</sup> permite la clasificación de los pacientes en diferentes situaciones patológicas como hiperuricosuria e hiperuricemia, hiperuricosuria e hipouricemia, hipouricosuria e hiperuricemia, o hipouricosuria e hipouricemia; los parámetros de observados en nuestra muestra de estudio nos permiten englobar a nuestros casos en portadores de hipouricosuria e hiperuricemia.

Estudios experimentales en ratas han encontrado una relación directa de los niveles de ácido úrico elevados en plasma y el aumento de la resistencia vascular renal, con desarrollo de hipertensión glomerular y lesión túbulo intersticial, <sup>15</sup> por lo que su diagnóstico y seguimiento son esenciales.

Los resultados obtenidos en este estudio reflejan niveles de ácido úrico en orina disminuidos para ambos grupos, con predominio en el grupo de casos respecto al control. El Clearance de ácido úrico es menor en el grupo de casos respecto al grupo control, quienes a su vez sobrepasan los límites de normalidad, por lo que consideramos un estado de hiperfiltración renal de ácido úrico que podría explicar la ausencia de hiperuricemia en este grupo. La fracción de excreción del Ácido úrico está disminuida en los casos respecto a los controles; lo que demuestra que estos pacientes tienen una alteración en el manejo renal del ácido úrico que podría corresponder a una disminución de la secreción tubular de ácido úrico o a un aumento de su reabsorción postsecreción. La relación  $Cl_{Au}/Cl_{cr}$  se encuentra disminuida en nuestros casos respecto a el grupo control con diferencia significativa entre ambos.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CONCLUSION

Los pacientes portadores de Enfermedad Renal Poliquística Autosómica dominante con función renal conservada presentan alteración en el manejo renal del ácido úrico, bien sea en el proceso de secreción o reabsorción post secreción; por lo que es necesario realizar extensión del estudio en esta población para determinar el sitio específico de la lesión y poder implementar medidas terapéuticas que controlen este trastorno y por ende minimicen los riesgos de progresión a ERC terminal.

## RECOMENDACIONES

- Implementar valoraciones clínicas y paraclínicas precoces en pacientes con antecedentes de ERPAD , realizando pruebas de funcionalismo renal para vigilar la aparición de factores de riesgo para la progresión a ERC
- Brindar sugerencias dietéticas y/ o tratamiento farmacológicos para el manejo de la hiperuricemia en pacientes portadores de ERPAD o antecedentes familiares de esta patología
- Ampliar el estudio realizado mediante la evaluación tubular con el uso de fármacos que modulen la secreción y/ o reabsorción de ácido úrico a nivel del túbulo proximal para esclarecer el sitio afectado en esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal Dominant Polycystic kidney Disease. *Lancet* 2007; 369:1287-301
2. Iglesias CG, Torres VE, Offord KP, et al. Epidemiology of Adult Polycystic en el grupokidney Disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J kidney Dis* 1983; 2: 630-9
3. Hateboer N, Van Dijk MA, Bogdanova N, et al. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2 European PKD1-PKD2 study group. *Lancet* 1999;353:103-7
4. Torres VE, Harris PC. Autosomal polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009;76:149-68
5. Torres VE, King BF, Chapman AB, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:112-20
6. Guatibonza Y, Rodriguez E, Cordoba J, Zarante I. Actualidad de la Enfermedad Renal Poliquística. *Univ. Med.* ISSN 0041-9095. Bogota (Colombia) 54 (1): 53-68, enero-marzo 2013
7. Garden KD. Cystic kidney. *Kidney Int.* 1988;33:610-621
8. Zeier M, Geberth S, Ritz E. Adult dominant polycystic kidney disease: clinical problems. *Nephron* 1988;49:177-183
9. Irazabal M, Torres VE. Poliquistosis Renal Autosomica Dominante. División of Nephology and Hypertension. Mayo Clinic Rochester, MN (USA). *Nefrología Suplemento Extraordinario* 2011;2 (1) : 38-51
10. Castillo J. Manejo Renal del Ácido úrico. Unidad Metabolica. Fundación Jimenez Diaz. Madrid. *Revista Nefrologia* 1982
11. Boss g, Seegmiller J. Hiperuricemia and gout. *N. Engl. J. Med.* 300:1459-1468, 1979
12. Steele T. Control of uric acid excretion. *N. Engl. J. Med.* 284:1193-1196, 1971

13. Esparza M, Garcia V. Hiporuricemia y manejo renal del acido urico. *Nefrologia* 2011;31(1): 44-50
14. Bellomo G, Venanzi S, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J kidney Dis* 2010,2: 264-272
15. Sanchez-lozada G, Avila C, Soto Nepomuceno. Hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney int* 2005,67:237-247
16. Alcazar R, Egocheaga M, Orte L, Lobos J, Gonzalez P, Alvarez G, J. L. Documento de Cosenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2008: (3) 273-282
17. Goicochea M. Ácido úrico y enfermedad renal crónica. Servicio de Nefrología hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. *Nefrología* 2010. Doi:10.3265
18. Avendaño H. *Nefrología Clínica. Orientación diagnostica del enfermo con patología renal. (3ra Ed)* 2008:136-137
19. Ruiz F., *Hiperuricemia y Gota. Manual SER de Especialidades Reumatológicas*, editorial Panamericana pag 2008;341
20. Perez F, Calabozo M, Beites A, Duruelo J. Utilidad de muestras de orina espontaneas para el control del tratamiento con uricosuricos. Servicio de Nefrologia del Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. *Revista Española de Reumatologia. Vol 28 Num 2 febrero 2001.*
21. Mijan de la Torre A. *Técnicas y Métodos de Investigación en Nutrición Humana. Editorial Glosa, 2002;317*
22. Panizo N., Goicochea M., García S. Progresión de la Enfermedad Renal Crónica en pacientes con Enfermedad renal Poliquística Autosómica Domínate. *Nefrología* 2012;32 (2):197-205
23. Kaehny W., Tangel D., Johnson A. Uric Acid Handling in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease with Normal Filtration Rates. *The American Journal of Medicine* Vol. 89 July 1990

- 24. Panizo N., Goicoechea M., Progresión de la Enfermedad Renal Crónica en pacientes con enfermedad poliquística autosómica dominante. Nefrología 2012;32(2):197-205**
- 25. Ireta Lizarraga A., Barajas de Frutos D. Enfermedades Quísticas Renales. Sociedad Española de Pediatría. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:191-206**
- 26. Rodrigo Jiménez M. Tubulopatías. XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica, Boletín de Pediatría Vol. 50 N.241, 2010;50:310-313**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)