



Revisión

¿Debemos manejar la hiperuricemia asintomática para proteger al riñón?

Alberto Francisco Rubio Guerra  ¹ y Carolina Guerrero García ²

¹Hospital General de Ticomán, Secretaría de Seguridad Ciudadana de la Ciudad de México, México

²Clínica Omega Diabetes S.C., Ciudad de México, México

Cómo citar: Rubio Guerra AF, Guerrero García C. ¿Debemos manejar la hiperuricemia asintomática para proteger al riñón? Rev. Colomb. Nefrol. 2023; **10**(1), e663. <https://doi.org/10.22265/acnef.10.1.663>

Resumen

Contexto: el ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en los primates, en condiciones normales es un agente antioxidante endógeno y participa en varias vías fisiológicas, sin embargo, cuando los niveles séricos de urato se incrementan, estos participan en el desarrollo de diversas enfermedades.

Desde el siglo XIX se conoce de la asociación entre hiperuricemia y daño renal, aunque ninguna guía de manejo recomienda el uso de fármacos hipouricemiantes en pacientes asintomáticos, en algunos casos especiales, el manejo farmacológico beneficiará a pacientes con hiperuricemia, brindando protección al riñón y disminuyendo el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal.

Objetivo: describir la relación entre hiperuricemia y daño renal, y analizar los casos en los que el manejo de esta condición con medicamentos resultará en un beneficio para el riñón de los pacientes.

Metodología: revisión de la literatura sobre la participación de la hiperuricemia en el daño renal y análisis de los artículos revisados.

Resultados: el manejo de la hiperuricemia asintomática puede proteger el riñón en algunas situaciones específicas.

Conclusiones: hay situaciones específicas para la disminución de los niveles séricos de ácido úrico.

Palabras clave: ácido úrico, paciente asintomático, daño renal, nefroprotección, alopurinol, febuxostat.

Recibido:

05/Sep/2022

Aceptado:

21/Ene/2023

Publicado:

22/Feb/2023

 **Correspondencia:** Alberto Francisco Rubio Guerra, Motozintla #30 Col. Letrán valle, México D.F., CP 03600. Correo-e: clinhta@hotmail.com



Should we manage asymptomatic hyperuricemia to protect the kidney?

Abstract

Background: Uric acid is the end product of purine degradation in primates, under normal conditions it is an endogenous antioxidant agent and participates in several physiological pathways. However, when serum urate levels are increased, they participate in the development of various diseases.

Since the nineteenth century, the association between hyperuricemia and kidney damage has been known.

Although no management guideline recommends the use of hypouricemic drugs in asymptomatic patients, in some special cases pharmacological management will benefit patients with hyperuricemia, providing protection to the kidney and decreasing the risk of developing end-stage renal disease.

Purpose: To describe the relationship between hyperuricemia and kidney damage, and to analyze the cases in which the management of this condition with medications will result in a benefit for the kidney of patients.

Methodology: Review of the literature on the involvement of hyperuricemia in kidney damage, analysis of the reviewed articles.

Results: Management of asymptomatic hyperuricemia may protect the kidney in some specific situations.

Conclusions: There are specific situations for the decrease of serum uric acid levels.

Keywords: Uric acid, Asymptomatic patient, Kidney damage, Nephroprotection, Allopurinol, Febuxostat.

Introducción

El ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas en los primates, incluido el humano, en este proceso, adenina y guanina son convertidas a inosina y guanosina por la acción de enzimas nucleotidasas y, posteriormente, son transformadas en hipoxantina, que finalmente se transforma en xantina, este último metabolito se convierte en ácido úrico, donde los últimos dos pasos son catalizados por la enzima xantina oxidasa [1].

El ácido úrico también proviene de comidas ricas en glutamato, fructosa, con alto contenido de sodio o glucosa y el exceso en el consumo de alcohol [2].

En las aves y los reptiles, el ácido úrico es convertido, por acción de la uricasa, en un metabolito más soluble: la alantoína. Esta enzima se pierde en el proceso evolutivo, probablemente durante el mioceno, quizá como un mecanismo para evitar el ortostatismo



durante la bipedestación y mantener las reservas de grasa, por esa razón los primates, incluido el ser humano, manejan niveles circulantes de ácido úrico superiores a lo de todos los demás mamíferos [1, 2].

El proceso de excreción renal de ácido úrico lleva cuatro pasos: filtrado glomerular, reabsorción, excreción tubular y, posteriormente, una nueva reabsorción, estas últimas tanto en túbulos proximales como distales [3]. Así, dos terceras partes del ácido úrico son eliminadas por vía renal y una tercera parte a través de las heces fecales [2].

En condiciones normales, el ácido úrico es un agente antioxidante endógeno (de hecho, es el agente con mayor capacidad para recolectar radicales libres de oxígeno) que participa también en la respuesta inmune, promoviendo la activación de linfocitos T y que también favorece la función intelectual en homínidos [4], sin embargo, cuando los niveles séricos de urato se incrementan, participan en el desarrollo de diversas enfermedades, las que se enlistan en la tabla 1 [5, 6].

Tabla 1. Riesgos de la hiperuricemia

Depósito de cristales de urato
Gota, nefropatía por ácido úrico
Urolitiasis
Enfermedad renal terminal
Hipertensión arterial
Enfermedad cardiovascular
Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca
Síndrome metabólico

Fuente: elaboración propia.

Desde el siglo XIX, se conoce la asociación entre hiperuricemia y daño renal, con la descripción de una nefritis intersticial con destrucción del glomérulo, los túbulos y las arteriolas en pacientes con gota [7].

Uno de los factores que confunden sobre la participación del daño renal ocasionado por la uricemia, es que la concentración sérica de uratos se modifica de acuerdo con la función renal, lo que dificulta establecer si la hiperuricemia es causa o efecto [8].

La relación entre aumento en los niveles séricos de urato y daño renal agudo está bien establecida, este incremento es un predictor independiente tanto de lesión renal aguda como de nefropatía crónica, como se revisará más adelante [3].

Mecanismos de daño renal por hiperuricemia

Nefropatía crónica

La hiperuricemia puede causar daño renal por diversos mecanismos, enlistados en la tabla 2. El aumento en los niveles séricos de ácido úrico favorece su depósito en los túbulos, generando atracción de neutrófilos, los cuales fagocitan los cristales de urato y finalmente ocurre la lisis del neutrófilo y la liberación del contenido a la matriz renal, amplificando el daño e induciendo el incremento sérico de diversos marcadores de inflamación y fibrosis [3].

Tabla 2. Mecanismos de daño renal crónico por hiperuricemia

Activación del sistema renina angiotensina
Inhibición de la síntesis de óxido nítrico
Inflamación
Arteriopatía aferente
Isquemia glomerular
Aumento de la presión intraglomerular

Fuente: [3].

También se produce activación del eje renina-angiotensina, así como alteraciones en la hemodinámica renal [3, 7], estos cambios generan proliferación mesangial, disfunción endotelial y apoptosis de células endoteliales y tubulares, además de engrosamiento de la capa media de las arteriolas aferentes (arteriopatía aferente) [3].

El ácido úrico intracelular tiene efectos prooxidantes, estimula la actividad de la enzima nicotin-adenin dinucleótido fosfato-oxidasa, generando disfunción mitocondrial [7] y todo ello condiciona para hipertensión arterial, disminución del flujo sanguíneo renal, pérdida de la capacidad de autorregulación de las arteriolas, hipertensión intraglomerular, isquemia glomerular y disminución del filtrado glomerular [3, 7].

Daño renal agudo

Un mecanismo de daño renal agudo, ocasionado por el ácido úrico, es el depósito de cristales que puede llevar a la insuficiencia renal aguda [3], como se ve en el síndrome de lisis tumoral, donde la destrucción celular ocasiona la liberación a la circulación de nucleótidos provenientes del ácido desoxirribonucleico, lo que finalmente produce una elevación abrupta del ácido úrico, el cual se deposita en los túbulos renales llevando a inflamación y obstrucción [3, 9].

También la hiperuricemia puede afectar la autorregulación arteriolar, la disfunción endotelial, la activación del sistema renina angiotensina, la vasoconstricción y la reducción del flujo renal y la oliguria [9].

Ácido úrico y enfermedad renal crónica

Como se comentó previamente, los pacientes con gota tienen mayor riesgo de presentar enfermedad renal crónica, por ello, desde hace unos años se ha puesto atención en el papel del ácido úrico como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal terminal [10].

En un estudio realizado en el sistema de salud del Reino Unido [10], se encontró que la gota aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (RR 2,0, IC 95 % 1,92-2,07), con una incidencia de 8,54 por mil habitantes, contra 4,08 en sujetos sin gota y la asociación fue más fuerte en quienes padecían enfermedad renal terminal (2,13 IC 95 % 1,73-2,61), pero no hubo relación con muertes asociadas a enfermedad renal crónica.

En un estudio poblacional, donde se analizó la asociación entre enfermedad renal crónica con los niveles séricos de ácido úrico, se encontró una relación entre niveles elevados de ácido úrico y riesgo de enfermedad renal terminal de nueva aparición (RR 2,02, IC 95 % 1,24-3,38), al comparar con sujetos con valores bajos de ácido úrico en suero, en forma independiente al índice de masa corporal, la edad, el sexo y la hipertensión arterial [11].

Aunado a lo anterior, la hiperuricemia suele asociarse con hipertensión arterial y con diabetes *mellitus*, dos entidades que favorecen el deterioro renal y, de forma interesante, la hiperuricemia favorece el desarrollo de ambas patologías [3,4].

En un estudio que incluyó a 21.475 sujetos seguidos por siete años, los niveles de ácido úrico entre 7 y 8,9 casi duplicaron el riesgo de enfermedad renal (RM 1,74 IC 95 % 1,45-2,09) y cifras por arriba de 9 mg/dl triplicaron dicho riesgo (3,21, IC 95 % 2,29-4,5) [12].

Se ha visto que la presencia de niveles elevados de ácido úrico durante el primer año después de un trasplante renal predice la pérdida del órgano trasplantado [13]. Un estudio japonés en sujetos mayores de 40 años, seguidos por cinco años, demostró que presentar valores séricos del metabolito > 5,9 mg/dl es un factor de riesgo importante para desarrollar enfermedad renal crónica y proteinuria [14].

Ácido úrico y enfermedad renal aguda

La hiperuricemia también se relaciona con daño renal agudo, diversas condiciones como la nefropatía por cisplatino, cirugía cardíaca, leucemia aguda, tratamiento con quimioterapia de las neoplasias, quemaduras y exposición a medios de contraste radiológico [9].

Se ha descrito que valores séricos de ácido úrico $> 5,5$ mg/dl se asocian un aumento de más de cuatro veces al riesgo de desarrollar daño renal postoperatorio (9) y varios reportes muestran la asociación entre niveles séricos de ácido úrico y daño renal agudo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, incluso años después de la cirugía [15].

En el síndrome de lisis tumoral, la liberación de grandes cantidades de ácido desoxirribonucleico y posteriormente purinas a la circulación, ocasiona aumento en los niveles de ácido úrico, lo que se ha asociado con precipitación y obstrucción de los túbulos renales por cristales de este metabolito, inflamación y daño renal agudo [15].

Cada aumento de 1 mg/dl en las cifras de ácido úrico aumentan un 16 % al riesgo de presentar daño renal por material de contraste [14].

Ácido úrico, daño renal y enfermedad cardiovascular

La principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal terminal es la enfermedad cardiovascular y es importante señalar que la hiperuricemia también se asocia a enfermedad cardiovascular en sujetos sin enfermedad renal crónica [9].

Hay estudios que muestran que hay un aumento marginal de ECV en hombres con urato sérico $> 7,0$ mg/dl, sin asociación con mortalidad y riesgo incrementado de enfermedad CV y muerte en mujeres con urato sérico $> 7,0$ mg/dl; aunque no hay estudios que evalúen si la hiperuricemia aumenta el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica, la hiperuricemia también se asocia con insuficiencia cardíaca y aumento de riesgo de enfermedad vascular cerebral, incluso después de ajustar con respecto a hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular [16].

Un subanálisis del estudio LIFE reportó que las cifras basales de urato sérico se asociaron significativamente con un aumento de los eventos cardiovasculares (RR 1,024 IC 95 % 1,017-1,032) en toda la población del estudio, aunque la asociación fue más fuerte en mujeres [17].

Adicionalmente, un estudio reciente encontró que los individuos con gota que experimentaron un evento cardiovascular tuvieron, en forma significativamente más alta, un brote reciente de gota en los días anteriores. Estos hallazgos sugieren que los brotes de gota se asocian con un aumento transitorio de los eventos cardiovasculares después del brote [18]. Por su parte, el ácido úrico se asocia a una mayor rigidez arterial en sujetos con síndrome metabólico, lo que contribuye a aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares [19].

Materiales y métodos

Manejo profiláctico de la hiperuricemia

Si bien ninguna guía de manejo recomienda el uso de fármacos hipouricemiantes en pacientes asintomáticos, sin duda alguna las modificaciones al estilo de vida sí deben usarse en sujetos con niveles aumentados de ácido úrico, sean o no sintomáticos.

Algunas de ellas son dieta y ejercicio, reducción en la ingesta de alcohol, carne, y evitar bebidas azucaradas con fructuosa [5]. Vale la pena recordar que la vitamina C es un uricosúrico débil, por lo que pueden emplearse alimentos que la contengan [5].

En algunos casos especiales, el manejo farmacológico de pacientes con hiperuricemia asintomáticos está justificado y se enlistan en la tabla 3 [5].

Tabla 3. Indicaciones de manejo farmacológico en sujetos asintomáticos

Pacientes con cáncer que reciben radio o quimioterapia.
Pacientes con Lesch-Nyhan o deficiencia de glucosa-6-fosfatasa o fructuosa 1-aldolasa y excreción urinaria de ácido úrico >1000 mg/día.
Se sugiere iniciar terapia para disminuir los niveles de ácido úrico en pacientes con tofos aunque estén asintomáticos.
La Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de febuxostat en pacientes con hiperuricemia y depósito de cristales detectados por ultrasonido en articulaciones metatarsofalángicas.
Niveles séricos >13 mg/dl en hombres o >10 mg/dl en mujeres (nefroprotección).
También se recomienda el uso de fármacos hipouricemiantes en sujetos con hiperuricemia y deterioro de la función renal (caída del FG >4 ml/min/1,73m ²) en un año.
Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 2 o peor.

Fuente: [5].

El uso de inhibidores de la xantinoxidasa en sujetos con cáncer que reciben quimioterapia o radioterapia para prevenir la nefropatía por lisis tumoral está totalmente justificado, aunque estén asintomáticos [5].

Recientemente la Agencia Europea de Medicamentos aprobó el uso de febuxostat en pacientes con hiperuricemia y depósito de cristales, detectado por ultrasonido en articulaciones metatarsofalángicas [20].

Resultados

Manejo hipouricemiante y protección renal

En cuanto al aspecto renal, se justifica el uso de fármacos hipouricemiantes en sujetos con hiperuricemia y deterioro de la función renal (caída del FG > 4 ml/min/1,73m²) en un año [21]. Varios grupos también la recomiendan con fines de nefroprotección cuando los niveles séricos de ácido úrico sean > 13 mg/dl en hombres o > 10 mg/dl en mujeres [5].

Por otro lado, varios estudios han mostrado que el uso de inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol o febuxostat) atenúa la disminución de la función renal y la progresión de la enfermedad renal crónica en sujetos con gota [22, 23], sin embargo, no han mostrado un beneficio para pacientes con diabetes *mellitus* ni con nefropatía por IgA [22].

El uso de inhibidores de la xantina oxidasa (tanto alopurinol como febuxostat) en pacientes hipertensos con hiperuricemia, mostró que ambos fármacos retardan la progresión del daño renal en estos pacientes, un análisis de regresión multivariado expuso una asociación inversa entre los cambios en el filtrado glomerular y los ocurridos con las cifras séricas de urato [24].

Un análisis *post hoc* de un estudio que incluyó a 113 pacientes seguidos durante dos años y posteriormente siguió a 107 pacientes por cinco años más, encontró que los pacientes que recibieron 100 mg de alopurinol tuvieron significativamente menos eventos renales comparados con el grupo control (RR 0,32; IC 95 %, 0,15-0,69; P = 0,004) incluso después de ajustar para edad, sexo, función renal basal, nivel de ácido úrico y bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona [25].

Los inhibidores de SGLT2, canagliflozina y empagliflozina, reducen los niveles séricos de ácido úrico, posiblemente por la activación indirecta (a través de glucosuria) del transporte de urato mediado por GLUT9 [26].

En el estudio *Controlled Trial of Slowing of Kidney Disease Progression from the inhibition of Xanthine Oxidase (CKD-FIX)*, el uso de alopurinol de 100 a 300 mg en 185 pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 o 4, no redujo la caída en el filtrado glomerular cuando se comparó con un grupo similar con placebo, en un seguimiento a 104 semanas [27]. Por otro lado, el uso de alopurinol a las mismas dosis, en pacientes con enfermedad renal leve

a moderada, preservó la función renal en un seguimiento a un año, al compararse con placebo [28]. Lo anterior sugiere que el uso de inhibidores de la xantina oxidasa protege al riñón en casos de enfermedad de leve a moderada, pero no en casos de enfermedad renal avanzada, este concepto requiere ser confirmado en estudios posteriores.

Un ensayo aleatorizado controlado con placebo mostró que el inhibidor de SGLT2, empagliflozina, disminuyó la progresión de la enfermedad renal en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y la necesidad de terapia de reemplazo renal, además, el fármaco también redujo eficazmente los niveles séricos de ácido úrico, por lo que los autores postularon una posible contribución de este último efecto sobre los resultados renales [29].

Discusión

Manejo hipouricemiante y cardioprotección

Diversos estudios muestran que el uso de alopurinol mejora el riesgo cardiovascular en enfermos con enfermedad renal crónica; en un seguimiento a 9 meses de 67 pacientes con hiperuricemia tratados con 300 mg de alopurinol o placebo, este mostró mejoría en la función endotelial, el índice de aumentación y la hipertrofia ventricular izquierda en el grupo con alopurinol [30]. Además, tres metaanálisis encontraron una reducción del 60 % en eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica que recibieron alopurinol comparados con el placebo [9].

En el estudio pos hoc comentado previamente, el uso de alopurinol redujo significativamente la aparición de eventos cardiovasculares (RR 0,43; IC 95 % 0,21-0,88; P = 0,02), ajustado por edad, sexo y función renal basal [25]. Por su parte, en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica, el uso de alopurinol disminuyó en un 65 % los eventos cardiovasculares y la mortalidad total en 178 pacientes seguidos durante 18 meses [31].

Recientemente se publicó que, en pacientes con gota, los eventos cardiovasculares mayores (RR 7,40, IC 95 % 5,38-10,17) y la muerte por causa cardiovascular aumentaron significativamente desde el día 2 hasta 6 meses después de la interrupción de febuxostat o alopurinol [32], lo que sugiere que la interrupción de ambos fármacos puede aumentar las complicaciones cardiovasculares, asociado con la hiperuricemia que acompaña a la suspensión de dichos fármacos. El uso de fármacos que disminuyen las cifras de ácido úrico también se acompaña de disminución de las cifras de presión arterial en pacientes hipertensos [2].

Conclusión

El papel de la hiperuricemia como factor de riesgo independiente para la enfermedad renal crónica sigue siendo controversial, pero actualmente contamos con evidencia experimental y epidemiológica, así como con ensayos clínicos para apoyar tal relación y que el tratamiento reductor del ácido úrico puede prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica.

Si bien el tratamiento profiláctico de la hiperuricemia asintomática aún está bajo debate, los niveles aumentados de urato se asocian con daño renal, tanto agudo como crónico.

El uso de fármacos inhibidores de la xantina oxidasa parece acompañarse de mejoría en la función renal, la presión arterial y la reducción del riesgo cardiovascular, y su suspensión en enfermos de gota parece incrementar dicho riesgo.

La administración de inhibidores de la xantina oxidasa en pacientes con enfermedad renal crónica establecida parece detener la progresión del daño renal en los casos de enfermedad leve a moderada, pero no en enfermedad avanzada [27, 28]. Nosotros recomendamos el uso profiláctico de inhibidores de la xantina oxidasa, además de las situaciones descritas en la tabla 3, en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad renal y riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años por arriba del 10 % y niveles séricos de ácido úrico > 9 mg/dl, insistiendo en que se trata de opinión de los autores basada en los resultados de los estudios comentados [9, 25, 29, 30].
- Pacientes hipertensos con hiperuricemia y riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años por arriba del 10 % y niveles séricos de ácido úrico > 9 mg/dl o deterioro de la función renal. Esta opinión la basamos en el estudio que mostró que cifras de urato mayores a 9 mg/dl triplican el riesgo de enfermedad renal [12].
- Pacientes con hiperuricemia y enfermedad renal crónica de leve a moderada.

Contribución de los autores

Ambos autores participaron en igual medida en la búsqueda de información, revisión y análisis de la misma, redacción, revisión y aprobación del manuscrito, y respuesta a los revisores.

Conflicto de interés

Los autores manifestamos, bajo protesta de decir la verdad, que no tenemos ninguna relación laboral o financiera que genere conflictos de interés.

Referencias

- [1] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;15(213):8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109> ↑Ver página 2, 3
- [2] Sánchez-Lozada LG, Rodríguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, *et al.* Uric Acid and Hypertension: An Update with Recommendations. *Am J Hypertens.* 2020;33:583-594. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa044> ↑Ver página 2, 3, 9
- [3] Méndez Landa CE. Renal Effects of Hyperuricemia. *Contrib Nephrol.* 2018;192:8- 16. <https://doi.org/10.1159/000484273> ↑Ver página 3, 4, 5
- [4] Guerrero-García C, Rubio-Guerra AF. Hiperuricemia y síndrome metabólico. En Castro-Martínez MG, Rubio Guerra AF, editores. *Diabetes y corazón.* México: Editorial Alfil; 2021. p. 207-216. ↑Ver página 3, 5
- [5] Paul B, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017;36:2637-2644. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3851-y> ↑Ver página 3, 7, 8
- [6] Rubio-Guerra AF, Morales-López H, Garro-Almendaro AK, *et al.* Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome. *Curr Diabetes Rev.* 2017;13:87-90. <https://doi.org/10.2174/1573399812666150930122507> ↑Ver página 3
- [7] Sánchez-Lozada LG. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contrib Nephrol.* 2018;192:17-24. <https://doi.org/10.1159/000484274> ↑Ver página 3, 4
- [8] Goldberg A, García-Arroyo F, Sasai F, Rodríguez-Iturbe B, Sánchez-Lozada LG, Lanaspá MA, *et al.* Mini Review: Reappraisal of Uric Acid in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2021;52:837-844. <https://doi.org/10.1159/000519491> ↑Ver página 3
- [9] Ejaz AA, Nakagawa T, Kanbay M, Kuwabara M, Kumar A, García Arroyo FE, *et al.* Hyperuricemia in Kidney Disease: A Major Risk Factor for Cardiovascular Events, Vascular

- Calcification, and Renal Damage. *Semin Nephrol.* 2020;40:574-585. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2020.12.004> ↑Ver página 4, 5, 6, 9, 10
- [10] Stack AG, Johnson ME, Blak B, Klein A, Carpenter L, Morlock R, *et al.* Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. *BMJ Open.* 2019;9:e031550. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031550> ↑Ver página 5
- [11] Chou YC, Kuan JC, Yang T, Chou W, Hsieh P, Bai C, *et al.* Elevated uric acid level as a significant predictor of chronic kidney disease: a cohort study with repeated measurements. *J Nephrol.* 2015;28:457-462. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0158-9> ↑Ver página 5
- [12] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:2407-2413. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008010080> ↑Ver página 5, 10
- [13] Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein J, Lurbe E, Mancia G, *et al.* Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006> ↑Ver página 5
- [14] Sharaf El Din UA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res* 2017;8: 537-548. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2016.11.004> ↑Ver página 5, 6
- [15] Ejaz AA, Johnson RJ, Shimada M, Mohandas R, Alquadan KF, Beaver TM, *et al.* The Role of Uric Acid in Acute Kidney Injury. *Nephron.* 2019;142:275-283. <https://doi.org/10.1159/000499939> ↑Ver página 6
- [16] Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020;74:8-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.01.001> ↑Ver página 6
- [17] Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux R, Faire U, *et al.* The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65:1041-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x> ↑Ver página 6
- [18] Cipolletta E, Tata LJ, Nakafero G, Avery AJ, Mamas MA, Abhishek A. Association Between Gout Flare and Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Gout. *JAMA.* 2022;328:440-450. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11390> ↑Ver página 7

- [19] Rubio-Guerra AF, Narváez-Rivera JL, Benítez-Maldonado DR, Guerrero-García C, Arana-Pazos KC, Vargas-Ayala G. Correlación entre niveles de ácido úrico y velocidad de la onda del pulso en sujetos con síndrome metabólico. *Nefro Latinoam* 2019;16:33-38. <https://doi.org/10.24875/NEFRO.19000058> ↑Ver página 7
- [20] Chalès G. How should we manage asymptomatic hyperuricemia? *Joint Bone Spine*. 2019;86(4):437-443. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.10.004> ↑Ver página 8
- [21] Sato Y, Feig DI, Stack AG, Kang D, Lanasa M, Ejaz A, *et al*. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:767-775. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0174-z> ↑Ver página 8
- [22] Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol M, Feldman D, Lanasa M, *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;71:851-865. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.009> ↑Ver página 8
- [23] Vargas-Santos AB, Peloquin CE, Zhang Y, Neogi T. Association of Chronic Kidney Disease With Allopurinol Use in Gout Treatment. *JAMA Intern Med*. 2018;178:1526-1533. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.4463> ↑Ver página 8
- [24] Kohagura K, Tana T, Higa A, Yamazato M, Ishida A, Nagahama K, *et al*. Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertens Res*. 2016;39:593-597. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.37> ↑Ver página 8
- [25] Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, *et al*. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:543-549. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.016> ↑Ver página 8, 9, 10
- [26] Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: Narrative review of a treatment controversial. *J Adv Res*. 2017;8:555-560. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.05.001> ↑Ver página 8
- [27] Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, *et al*. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:2504-2513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915833> ↑Ver página 8, 10

- [28] Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:51-59. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006> ↑Ver página 9, 10
- [29] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, *et al.* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 jul. 28;375:323-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920> ↑Ver página 9, 10
- [30] Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, *et al.* Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1382-1389. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010111185> ↑Ver página 9, 10
- [31] Terawaki H, Nakayama M, Miyazawa E, Murata Y, Nakayama K, Matsushima M, *et al.* Effect of allopurinol on cardiovascular incidence among hypertensive nephropathy patients: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:549-553. <https://doi.org/10.1007/s10157-012-0742-z> ↑Ver página 9
- [32] Ghang BZ, Lee JS, Choi J, Kim J, Yoo B. Increased risk of cardiovascular events and death in the initial phase after discontinuation of febuxostat or allopurinol: another story of the CARES trial. *RMD Open.* 2022;8:e001944. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-001944> ↑Ver página 9