

Hiperuricemia, gota y enfermedad renal crónica

Marian Goicoechea, Soledad García-de Vinuesa, David Arroyo, José Luño

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Nefrología Sup Ext 2012;3(2):8-15

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Mar.11444

RESUMEN

La hiperuricemia puede producir daño renal por la precipitación intratubular e intersticial de los cristales de urato monosódico o por otros mecanismos que conducen a arteriopatía aferente, glomeruloesclerosis e hipertensión preglomerular. La mayor parte de los pacientes con hiperuricemia y enfermedad renal crónica permanecen asintomáticos, teniendo sólo un pequeño porcentaje de ellos síntomas de gota. Estudios clínicos y experimentales avalan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática para frenar la progresión de la enfermedad renal, de la nefropatía diabética y mejorar el pronóstico global y cardiovascular de estos pacientes. Analizamos los estudios epidemiológicos y ensayos clínicos realizados que apoyan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática como una de las medidas para frenar la progresión de la enfermedad renal.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico, en el hombre, es el producto final del metabolismo de las purinas, que forman parte de los nucleótidos: adenosina y guanosina y ácidos nucleicos. El ácido úrico endógeno se forma en el hígado, el músculo y el intestino, y se metaboliza por una enzima llamada xantina oxidasa, que puede ser inhibida por fármacos como alopurinol y febuxostat. La asociación entre ácido úrico y enfermedad renal es muy estrecha, ya que el ácido úrico se elimina en sus dos terceras partes por el riñón, por lo que, cuando cae el filtrado glomerular (FG), los niveles de ácido úrico aumentan. Una tercera parte se elimina por las heces y, en presencia de estrés oxidativo, el ácido úrico se puede metabolizar a alantoina, parabanato y aloxano. La mayor parte del ácido úrico plasmático es filtrado por el riñón, y el 90% del mismo sufre reabsorción tubular proximal a través del transportador aniónico URAT1, que es el lugar de acción de algunos fármacos uricosúricos, como probenecid, benzobromarona y losartán. Otra pequeña parte del ácido úrico filtrado sufre secreción tubular a través de una bomba transportadora MRP4¹.

La hiperuricemia puede dar lugar a un espectro clínico variable: artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico a nivel de articulaciones; gota tofácea debida a la precipitación de los cristales en piel y tejido celular subcutáneo; nefrolitiasis úrica; nefropatía aguda por

ácido úrico debida a precipitación de cristales intratubulares (frecuente en procesos linfoproliferativos tras tratamientos quimioterápicos, asociada al síndrome de lisis tumoral) y nefropatía crónica por ácido úrico debida al depósito de cristales de urato en el intersticio medular, produciendo fibrosis intersticial. Además, existen alteraciones congénitas que afectan al gen de la uromodulina y que producen una nefropatía familiar juvenil hiperuricémica. Sin embargo, un gran porcentaje de pacientes con niveles elevados de ácido úrico permanecen asintomáticos. En los últimos años se ha demostrado en modelos experimentales que la hiperuricemia produce daño renal independientemente de la precipitación de cristales de urato, por lo que el tratamiento de la misma, al margen de la presencia de síntomas, sería beneficioso.

La asociación entre enfermedad renal e hiperuricemia se conoce desde hace décadas. Antes de la disponibilidad de tratamientos hiporuricemiantes eficaces, el 40% de los pacientes con gota presentaban algún grado de insuficiencia renal, siendo ésta la causa de muerte en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes. Desde entonces, un gran número de estudios epidemiológicos se han centrado en la relación entre hiperuricemia asintomática e hipertensión arterial, síndrome metabólico y diabetes, aumento del riesgo cardiovascular y desarrollo de enfermedad renal sin depósito de cristales de urato².

GOTA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La gota es una afección artrítica inflamatoria que aparece cuando los cristales de urato se acumulan en las articulaciones y

Correspondencia: Marian Goicoechea

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

marian.goicoechea@gmail.com

otros tejidos. El urato es poco soluble, estando el nivel normal de concentración de uratos en suero cerca del límite de solubilidad. Cuando este nivel supera el umbral de solubilidad (6,8 mg/dl a 37 °C), es más probable que se formen cristales, aunque dos tercios de los sujetos con hiperuricemia no tienen gota y permanecen asintomáticos.

La prevalencia de gota en el mundo es variable según los países, pero afecta a un 1-2% de las personas adultas del mundo industrializado³; aumenta con la edad y, según datos recogidos en Reino Unido, es superior al 7% en hombres y alcanza casi el 3% en mujeres mayores de 75 años⁴. A pesar de que la gota es menos común en mujeres, su incidencia y prevalencia aumentan después de la menopausia, al perderse el efecto uricosúrico de los estrógenos. Sin embargo, desconocemos la prevalencia de gota en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Ifudu et al.⁵ mostraron que, entre pacientes con ERC avanzada, la prevalencia de artropatía gotosa era de un 6,5% y desaparecía casi por completo cuando los pacientes entraban en diálisis. Datos similares fueron publicados en un estudio epidemiológico japonés⁶, con una prevalencia de un 14% entre pacientes con ERC, descendiendo hasta un 2,8% en pacientes en diálisis.

Pueden existir diferentes causas que expliquen la poca prevalencia de esta entidad entre pacientes en diálisis, aunque no se conocen con certeza. Se especula sobre la reducción de la secreción de citoquinas proinflamatorias tras la estimulación de los cristales de urato monosódico, sobre la existencia de un posible factor promotor de la artropatía gotosa que se eliminaría con la diálisis o sobre la disminución del *pool* corporal de ácido úrico con la diálisis. En nuestras consultas, analizamos la prevalencia de gota en una cohorte de 400 pacientes (228 hombres y 172 mujeres) con una edad media de 66,94 ± 16,4 años: 35 en estadio 1, 49 en estadio 2, 230 en estadio 3 y 86 en estadio 4 de ERC. Recibían tratamiento con alopurinol 113 pacientes, y 287 no tomaban ningún fármaco hipouricemiante. De los 400 pacientes, un 14% presentaron artropatía gotosa: 43 hombres (19,5%) y 13 mujeres (7,6%). Según la etiología de la ERC, la nefropatía vascular y la no filiada (que incluía la patología obstructiva) fueron las que más se asociaron con la artropatía gotosa. Respecto a las comorbilidades, los pacientes hipertensos presentaron con más frecuencia gota (16 frente a 7%, $p = 0,023$). No encontramos asociación entre gota, cardiopatía, diabetes y dislipemia.

Existía una correlación inversa entre los niveles de ácido úrico y FG estimado ($r = -0,338$, $p < 0,001$) que mejoraba cuando excluíamos los 113 pacientes que estaban recibiendo alopurinol ($r = -0,447$, $p < 0,001$). Así, 52 de los pacientes con gota tenían ERC en estadio 3 o 4, y sólo 4 de los pacientes tenían ERC en estadio 2. El 48,5% de los hombres en nuestra consulta con artropatía gotosa tenían hiperuricemia (úrico > 7 mg/dl), un 23% de ellos a pesar de recibir tratamiento con alopurinol (figura 1A y figura 1B). Un 45% de los hombres y un 51% de las mujeres presentaban hiperuricemia asintomática, 11 y 9% respectivamente, también a pesar de recibir tratamiento con alopurinol (figura 2A y figura 2B).

Por lo tanto, el agente hipouricemiante más utilizado en nefrología parece que no consigue reducir los niveles de ácido úrico por debajo del objetivo recomendado para evitar la precipitación de cristales de urato monosódico (< 6 mg/dl). Esto es debido fundamentalmente a que en pacientes con ERC la dosis de alopurinol debe ser ajustada y, con un FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m², la dosis recomendada no puede superar los 200 mg/día. Recientemente se ha comercializado un nuevo inhibidor selectivo de la xantina oxidasa, febuxostat, que no requiere ajuste de dosis en ERC, aunque la experiencia en FG < 30 ml/min/1,73 m² es escasa y su principal ventaja frente a alopurinol es su gran potencia en la reducción de ácido úrico.

HIPERURICEMIA E INCIDENCIA DE ENFERMEDAD RENAL

A partir de estudios experimentales, se ha demostrado que la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos a nivel renal que pueden conducir al desarrollo de ERC *de novo* no relacionada con el depósito de cristales de urato a nivel del intersitio medular o bien acelerar la progresión de una nefropatía existente (tabla 1). En un modelo murino en el que se generó hiperuricemia mediante la administración de ácido oxónico, un inhibidor de uricasa, se observó en ratas 5/6 nefrectomizadas un aumento de la presión arterial con vasoconstricción de la arteriola aferente, vasoconstricción cortical con descenso de la tasa de filtración glomerular por nefrona e hipertensión intraglomerular con desarrollo posterior de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial⁷. Por lo tanto, las principales lesiones que produce la hiperuricemia a nivel renal son glomeruloesclerosis, arteriopatía 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.

Dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos realizados en Japón fueron pioneros en examinar la relación entre ácido úrico y desarrollo de enfermedad renal^{8,9}. En el primero se evaluó el riesgo de insuficiencia renal en una cohorte prospectiva de 49.413 hombres japoneses estatificados por cuartiles de ácido úrico, según niveles de ERC, y seguidos durante 5,4 años. El hecho de tener un ácido úrico por encima de 8,5 mg/dl aumentaba 8 veces el riesgo de desarrollar ERC frente a niveles de hiperuricemia moderada (5-6,4 mg/dl). En el segundo de los estudios, Iseki et al.⁹ evaluó la incidencia acumulativa de ERC en una cohorte de 48.177 hombres y mujeres japoneses seguidos durante 7 años. La incidencia de ERC fue mayor en el grupo de hombres con úrico ≥ 7 mg/dl y mujeres con ≥ 6 mg/dl. Hsu et al.¹⁰ en un gran estudio epidemiológico que incluye a 175.700 sujetos sanos seguidos durante 25 años, encuentran que existe una asociación entre hiperuricemia y desarrollo de ERC. Estos datos se corroboran con otro gran estudio epidemiológico realizado en Los Apalaches, que incluye a 49.295 sujetos sanos¹¹.

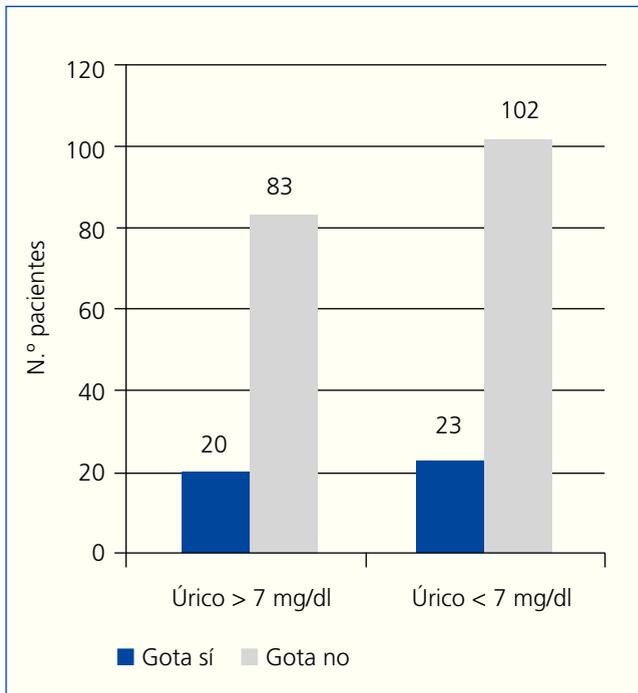


Figura 1A. Niveles de ácido úrico y artropatía gotosa en 228 hombres con enfermedad renal crónica.

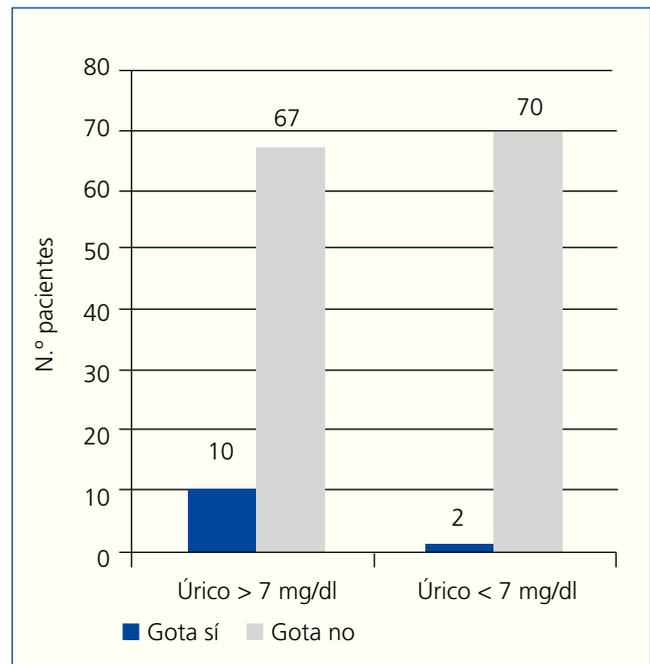


Figura 1B. Niveles de ácido úrico y artropatía gotosa en 149 hombres que no recibían tratamiento con alopurinol. (p = 0,022).

Los datos combinados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) y CHS (Cardiovascular Health Study)¹², que incluyen un total de 13.338 pacientes, muestran que cada aumento de 1 mg/dl de ácido úrico incrementa el riesgo de desarrollo de ERC entre un 7 y un 16%. Estos resultados contrastan con los datos por separado del estudio CHS¹³, que

no muestran asociación entre niveles de ácido úrico e incidencia de ERC, aunque los sujetos incluidos en los quintiles cuarto y quinto de ácido úrico sí tenían un mayor riesgo de presentar un descenso más rápido del FG (> 3 ml/min/1,73 m²). Una explicación a estos resultados contradictorios podría ser que el CHS sólo incluyó a pacientes mayores de 65 años. Tampoco se

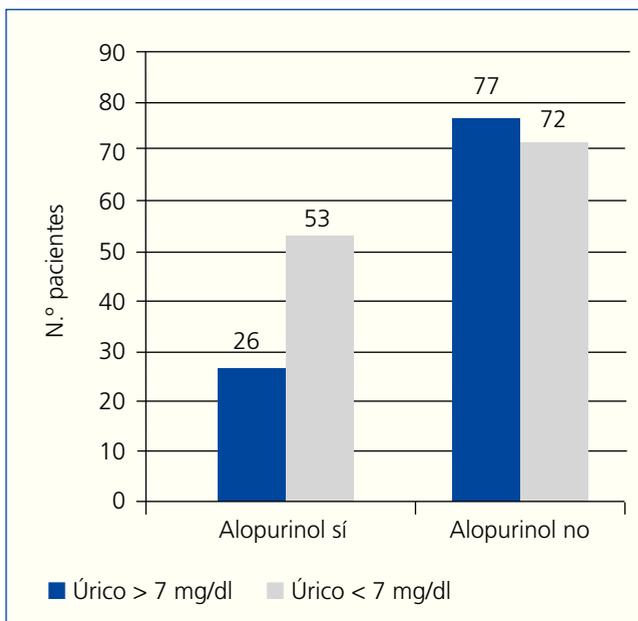


Figura 2A. Número de varones con hiperuricemia tratados y no tratados con alopurinol.

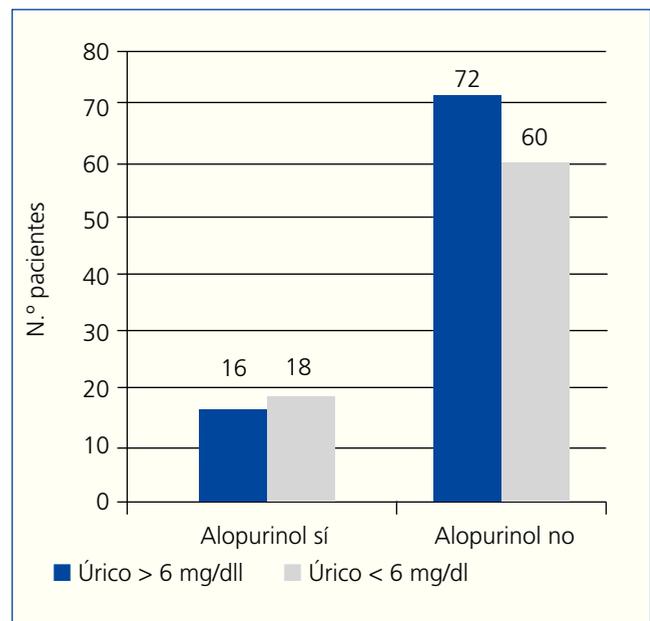


Figura 2B. Número de mujeres con hiperuricemia tratadas y no tratadas con alopurinol.

Tabla 1. Efectos de la hiperuricemia sobre el riñón

1. Aumenta la renina y disminuye el óxido nítrico. Aumenta las ROS
2. Inflamación intersticial y vascular
3. Proliferación de células musculares lisas vasculares y disfunción endotelial
4. Arteriopatía aferente
5. Fibrosis intersticial

ROS: especies reactivas de oxígeno.

confirmó esta asociación en el estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), en el que la hiperuricemia no se asoció con mayor incidencia de ERC¹⁴.

Sin embargo, recientemente, Bellomo et al.,¹⁵ 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% de riesgo de una caída de FG de más de 2 ml/min/año.

Estos resultados en población general (tabla 2), se han confirmado en población diabética y en trasplantados renales. En

personas con diabetes tipo 1¹⁶, el aumento de ácido úrico se asocia a un deterioro en la tasa de FG incluso en pacientes que no tienen albuminuria y, lo que es aún más importante¹⁷, la hiperuricemia en diabetes tipo 1 es factor predictivo de desarrollo de albuminuria a los 6 años en un estudio de 324 pacientes¹⁸. Recientemente se ha publicado un estudio en 1449 pacientes con diabetes tipo 2 seguidos durante 5 años¹⁹. La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica, definida como una caída del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o la aparición de macroalbuminuria, independientemente de la edad, sexo, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada, duración de la diabetes, hipertensión y albuminuria basal.

En trasplantados renales, la media de ácido úrico durante los 6 primeros meses postrasplante predice de forma independiente la supervivencia del injerto al margen del grado de función renal durante esos primeros meses y de otros factores que influyen en la función del injerto²⁰.

En resumen, la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en población general, así como los realizados en diabéticos y trasplantados renales, demuestran una asociación entre hiperuricemia y caída del FG a largo plazo.

Tabla 2. Epidemiología de ácido úrico y enfermedad renal crónica

Autor	Año	Participantes	Principales hallazgos
Tomita ⁸	2000	49.413 hombres japoneses	Úrico > 8,5 mg/dl aumenta el riesgo de ERC en 8 veces
Iseki ⁹	2004	48.177, Okinawa General Health	Úrico > 7 mg/dl aumenta 4,0 el riesgo en hombres y úrico > 6 aumenta 8,0 el riesgo en mujeres
Chonchol ¹³	2007	5808, CHS	Úrico asociado con ERC prevalente, pero débilmente asociado con ERC incidente
Obermayr ³⁸	2008	21.457, Vienna Health Screening Project	Úrico > 7 mg/dl aumenta 1,74 el riesgo de ERC en hombres y 3,12 en mujeres
Chen ³⁹	2009	5722, Taipei University Hospital	Úrico asociado con prevalencia de ERC
Weiner ⁴⁰	2008	13.338, ARIC más CHS	Aumento de 1 mg/dl de úrico incrementa un 7-11% el riesgo de ERC
See ⁴¹	2009	28.745, Chang Gung University	Úrico < 7,7 mg/dl en hombres y > 6,6 mg/dl en mujeres se asocia con enfermedad renal prevalente
Madero ¹⁴	2009	840, MDRD	ERC estadio 3 y 4: el úrico se correlaciona con mortalidad, pero no con disminución de FG
Hsu ¹⁰	2009	177.570, USRDS	Mayores niveles de úrico aumentan 2,14 el riesgo de ERC a los 25 años
Cain ¹¹	2010	49.295, Los Apalaches	Úrico > 5,5 en mujeres y > 7,1 en hombres aumenta el riesgo de ERC en 4,67
Bellomo ¹⁵	2010	900 sujetos sanos	Aumento de 1 mg/dl incrementa un 23% el riesgo de caída de FG

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities; CHS: Cardiovascular Health Study; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; USRDS: United States Renal Data System.

ÁCIDO ÚRICO Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los datos actuales sugieren que el ácido úrico puede ser un factor de riesgo o un biomarcador de pronóstico renal y cardiovascular en población renal. Aunque la hiperuricemia es una condición muy frecuente que acompaña a los pacientes con ERC, la relación entre hiperuricemia y caída del FG o riesgo cardiovascular está menos establecida que en la población general, con algunos resultados contradictorios.

En un estudio de 177 pacientes no diabéticos con ERC, no se encontró una relación entre progresión de ERC y ácido úrico tras ajustar para proteinuria y función renal basal. Unos resultados similares se hallaron en 223 pacientes con nefropatía IgA en que la hiperuricemia no se asociaba con mayor progresión de ERC cuando se ajustaba para otras variables. En ese trabajo los niveles de ácido úrico se correlacionaban con cambios histopatológicos crónicos tubulointersticiales. En pacientes en diálisis peritoneal, la hiperuricemia se relaciona con una caída de la función renal residual y un aumento de la disfunción endotelial. Por otro lado, los datos del estudio MDRD¹⁴ con un seguimiento largo no muestran una asociación entre aumento de ácido úrico y progresión de la ERC, aunque el incremento de 1 mg/dl de ácido úrico se asocia con un aumento de riesgo de un 17% en mortalidad global y un 16% en mortalidad cardiovascular. Las conclusiones de otros estudios resultan contradictorias, con resultados de disminución, aumento y efectos neutrales sobre la mortalidad de pacientes con ERC.

En trasplantes renales, los trabajos que han evaluado el aumento de ácido úrico sobre mortalidad ofrecen resultados diferentes. En un estudio prospectivo de 90 pacientes prevalentes trasplantados renales, un aumento del ácido úrico en una desviación estándar se asoció con un 22% de disminución del FG; sin embargo, los niveles de ácido úrico basales no fueron predictivos de la caída del FG en el tiempo. En 2010, Haririan et al.²⁰ mostraron que un incremento de 1 mg/dl de ácido úrico aumentaba en un 26% el riesgo de pérdida del injerto, pero no el riesgo de muerte. En otro estudio realizado en trasplantados renales, un ácido úrico por encima de 7,1 mg/dl aumentaba el número de eventos cardiovasculares²¹, aunque en un grupo de pacientes portadores de trasplante renal de donante vivo la hiperuricemia no se asoció con mayor mortalidad.

Respecto a la mortalidad, Suliman et al.²² demostraron, en 298 pacientes incidentes en estadio 5 de ERC seguidos durante un tiempo medio de 6 años, que los niveles elevados de ácido úrico aumentaban la mortalidad global y cardiovascular. Datos tanto del estudio MDRD en pacientes con estadios 3 y 4 como de un importante estudio epidemiológico realizado en 148.217 sujetos, un 6% con ERC en estadios 3-5²³, confirman estos resultados¹⁴. Sin embargo, recientemente se ha publicado un trabajo realizado en 5827 pacientes en diálisis, en el que el aumento de ácido úrico disminuyó la mortalidad global y cardiovascular, probablemente debido a un factor de epidemiología inversa²⁴, tal y como ocurre con otras variables en diálisis. Así-

mismo, datos de un subestudio del ARIC que incluyó a 461 pacientes con FG menor de 60 ml/min/1,73 m² mostraron que el aumento de ácido úrico no predice eventos cardiovasculares en ERC moderada²⁵.

DISMINUCIÓN DE ÁCIDO ÚRICO Y PRONÓSTICO RENAL

Hasta el momento se han publicado muchos estudios de asociación entre hiperuricemia, riesgo cardiovascular y riesgo renal, pero los trabajos de intervención que demuestren una relación causal son escasos y de tamaño muestral pequeño. Kanbay et al.²⁶ demuestran en 59 sujetos sanos que el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática aumenta el FG. Talaat et al.²⁷, en 52 pacientes con ERC en estadios 3 y 4, muestran que la retirada de alopurinol empeora la hipertensión arterial y la función renal. Siu et al. aleatorizan a 54 pacientes con ERC en estadios 3 y 4 a recibir alopurinol en dosis de 100 a 300 mg/día durante 12 meses o a seguir con su terapia habitual²⁸. El tratamiento con alopurinol retrasó la progresión de la enfermedad renal. Kao et al. tratan a 53 pacientes con ERC en estadio 3 e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con 300 mg/día de alopurinol, mejorando la función endotelial y la HVI²⁹.

Nosotros realizamos un estudio en 113 pacientes con ERC³⁰ aleatorizados a continuar con su medicación habitual o a recibir tratamiento con 100 mg/día de alopurinol, y los seguimos durante un promedio de 2 años. Nuestros principales resultados fueron: 1) alopurinol disminuía los marcadores inflamatorios y el riesgo de hospitalización; 2) el tratamiento con alopurinol redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 71%; 3) los pacientes tratados con alopurinol presentaron un aumento de FG a los dos años de 1,2 ml/min/1,73 m² respecto a una caída de FG de 3,39 ml/min/1,73 m² en el grupo de tratamiento estándar (p = 0,018). Alopurinol redujo en un 47% la progresión de ERC, definida como una caída de FG mayor de 0,2 ml/min/1,73 m²/mes.

Posteriormente, Kanbay et al.³¹ realizaron un estudio en 105 sujetos: 72 hiperuricémicos y 33 sujetos normouricémicos con función renal normal (grupo control). Los 72 pacientes hiperuricémicos fueron aleatorizados a recibir 300 mg de alopurinol durante 4 meses o nada. El tratamiento con alopurinol produjo un descenso de ácido úrico que se asoció con una mejoría de la función endotelial (p = 0,003), del FG estimado (p = 0,001) y de presión arterial sistólica (p = 0,001). No tenemos datos suficientes para afirmar si el efecto beneficioso de alopurinol se debe a la reducción del ácido úrico o al efecto antioxidante que se produce al inhibir la enzima xantina oxidasa, aunque los estudios experimentales sugieren que la mejoría en la función endotelial, la diabetes, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal se produce cuando disminuye el ácido úrico con tratamiento con alopurinol, y no con otras drogas hipouricemiantes^{32,33}.

Igual que alopurinol, febuxostat (inhibidor selectivo de la xantina oxidasa) también ofrece protección renal. Así, en un es-

tudio experimental realizado en ratas 5/6 nefrectomizadas normo e hiperuricémicas³⁴, febuxostat protegió del daño renal y previno la proteinuria, conservando la morfología de los vasos glomerulares y la presión glomerular, lo que significa que previene la progresión de la ERC independientemente del efecto del ácido úrico. En el estudio de extensión FOCUS (Long-Term Safety of Febuxostat in Subjects with Gout)³⁵, 116 pacientes tratados con febuxostat fueron seguidos durante 5 años; los pacientes con una reducción de ácido úrico mayor de 6 mg/dl fueron los que sufrieron una caída menor del FG a lo largo del seguimiento. La reducción de 1 mg/dl de ácido úrico supuso una mejoría del FG en 1 ml/min/1,73 m².

En un análisis *post-hoc* del estudio RENAAL (Reduction of End-Points in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan)³⁶ en pacientes con diabetes tipo 2, que incluye a 1232 pacientes, se ha determinado la relación entre el cambio de los niveles de ácido úrico a los 6 meses y la aparición de un evento renal, definido como la progresión a la diálisis o el aumento de creatinina en un 50%. Los autores concluyen que: a) el tratamiento con losartán disminuye los niveles de ácido úrico; b) la reducción de 0,5 mg/dl de ácido úrico se asocia con una disminución de riesgo de evento renal en un 6% durante los primeros seis meses, y c) esta disminución de ácido úrico explica aproximadamente una quinta parte (20%) del efecto renoprotector que ofrece losartán. Por lo tanto, estos hallazgos corroboran que el ácido úrico puede ser un factor modificable en la progresión de la ERC.

En otro trabajo publicado recientemente –un análisis *post-hoc* del estudio ATTEMPT (Assessing The Treatment Effect in Metabolic

Syndrome Without Perceptible Diabetes)³⁷ que incluyó a 1123 pacientes con síndrome metabólico sin antecedentes de riesgo cardiovascular, de los cuales 349 tenían ERC en estadio 3–, se demostró que el tratamiento multifactorial mejora la función renal y disminuye los niveles de ácido úrico. Estos cambios hacen que el subgrupo de pacientes con ERC en estadio 3 presenten menos eventos cardiovasculares.

En resumen, los pacientes con ERC tienen con frecuencia hiperuricemia asociada a la caída del FG que, en la mayor parte de los casos, es asintomática. La hiperuricemia produce enfermedad renal por mecanismos distintos a la precipitación de cristales de urato monosódico y además acelera la progresión de la enfermedad renal. Esto más el hecho de que aumenta el riesgo de mortalidad global y cardiovascular en pacientes con ERC son motivos suficientes para cambiar la actitud nefrológica y empezar a tratar la hiperuricemia asintomática. Sin embargo, todavía quedan muchos interrogantes por resolver: 1) ¿cuál es el *target* de ácido úrico?, 2) a menores niveles de ácido úrico ¿el riesgo renal y cardiovascular es menor? o 3) el efecto beneficioso demostrado por los inhibidores de la xantina oxidasa ¿se debe a su efecto antioxidante o protector endotelial, o se debe a su efecto reductor de ácido úrico? Todos estos interrogantes sólo se resolverán con ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos y a gran escala.

Conflictos de interés

Los autores declaran que han participado como ponentes en el simposio «Avances en el tratamiento de la gota en pacientes con insuficiencia renal», patrocinado por Menarini.

CONCEPTOS CLAVE

1. La artropatía gotosa es mucho más frecuente entre los pacientes con ERC que en la población general; sin embargo, el porcentaje de pacientes con hiperuricemia y ERC que permanecen asintomáticos es mucho mayor.
2. A pesar del tratamiento con alopurinol, existe un porcentaje elevado de pacientes con ERC que no consiguen reducir los niveles de ácido úrico.
3. La hiperuricemia produce cambios hemodinámicos e histológicos renales que conducen a una glomeruloesclerosis y a fibrosis tubulointersticial.
4. La hiperuricemia asintomática se asocia con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica en la población general.
5. El aumento de ácido úrico predice el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
6. En pacientes con ERC, el aumento de ácido úrico incrementa la mortalidad global y puede aumentar el riesgo cardiovascular y acelerar la progresión de la ERC.
7. El tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa puede disminuir la inflamación, la progresión de la enfermedad renal, la tasa de hospitalizaciones y el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.
8. Existen evidencias que aconsejan tratar la hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC y mejorar su pronóstico renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hediger M, Johnson RJ, Miyazki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:125-33.
2. Feig DI, Kang D, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;358:1811-21.
3. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-6.
4. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR Jr, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.
5. 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* 1994;23:347-51.
6. Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, Kimura H, et al. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Intern Med* 2005;44(7):706-9.
7. Sánchez-Losada LG, Tapia E, Santamaría J, Ávila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67:237-47.
8. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hiperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000;10:403-9.
9. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50.
10. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow up. *Arch Intern Med* 2009;168:342-50.
11. Cain L, Shankar A, Ducatman AM, Steenland K. The relationship between serum uric acid and chronic kidney disease among Appalachian adults. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3593-9.
12. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204-11.
13. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;50:239-47.
14. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J kidney Dis* 2009; 53:796-803.
15. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264-72.
16. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczasz MA, Binns AL, Roshan B, et al. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:706-13.
17. Ficociello L, Rosolowsky ET, Niewczasz M, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1337-43.
18. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009;58:1668-71.
19. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012;35:99-104.
20. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M, et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010;89(5):573-9.
21. Akalin E, Ganesthan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2008;86:652-8.
22. Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;48:761-71.
23. Neri L, Rocca Rey LA, Lentini KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H, et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):398-408.
24. Latif W, Karaboyas A, Tong L, Winchester JF, Arrington CJ, Pisoni RL, et al. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2470-7.
25. Navaneethan SD, Beddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1260-6.
26. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hiperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol* 2007;39:1227-33.
27. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27(5):435-40.
28. Siu YP, Leung KT, Tong Mk, Kwan THI. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006;47:51-9.
29. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1382-9.
30. Goicoechea M, García-Vinuesa MS, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease (CKD) progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.

31. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Salak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1887-994.
32. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.
33. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2572-9.
34. Sánchez-Losada LG, Tapia E, Soto V. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol* 2008;108:p69-78.
35. Whelton A, Mac Donald Pa, Zhao L, Hunt B, Gunawardhara L. Renal function in gout. Long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol* 2011;17:7-13.
36. Milao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011;58:2-7.
37. Athyros VG, Karagiannis A, Ganotakis ES, Paletas K, Nicolaou V, Bacharoudis G, et al. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study. *Curr Med Res Opin* 2011;27:1659-68.
38. Obermayr RP, Temmi C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2407-13.
39. Chen YC, Su CT, Wang ST, Lee HD, Lin SY. A preliminary investigation of the association between serum uric acid and impaired renal function. *Chang Gung Med J* 2009;32:66-71.
40. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1204-11.
41. See LC, Kuo CF, Chuang FH, Li HY, Chen YM, Chen HW, et al. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J Rheumatol* 2009;36:1691-8.