

Revisión

Hiperuricemia en pacientes con enfermedad renal crónica: ¿cuándo y con qué tratar?



Hyperuricemia in patients with chronic kidney disease: When and what to treat?

Marian Goicoechea ^{a,b,c,*} y Rodrigo García-Marina^a^aServicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España^bInstituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España^cRICORS 2040, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Hiperuricemia
Enfermedad renal crónica
Alopurinol
Febuxostat
Enfermedad cardiovascular
Hipertensión arterial

RESUMEN

La hiperuricemia se asocia frecuentemente con gota, enfermedad renal, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Todos los pacientes con enfermedad renal crónica que presentan un primer episodio de gota deben ser tratados con fármacos hipouricemiantes para conseguir un nivel basal de ácido úrico menor de 6 mg/dl (<5 mg/dl si presentan tofos). Los fármacos hipouricemiantes de elección en pacientes con enfermedad renal crónica son el alopurinol y el febuxostat. El tratamiento se inicia siempre con dosis bajas, que pueden ir aumentándose progresivamente según la tolerancia. La hiperuricemia asintomática aumenta el riesgo de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal, pero, en la actualidad, los ensayos clínicos publicados no avalan el tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Keywords:

Hyperuricemia
Chronic kidney disease
Allopurinol
Febuxostat
Cardiovascular disease
Arterial hypertension

Hyperuricemia is frequently associated with gout, renal disease, arterial hypertension and high cardiovascular disease. All chronic kidney disease patients with a first episode of gout should be treated with hypouricemic drugs to achieve baseline uric acid levels of less than 6 mg/dl (<5 mg/dl if tophi are present). The hypouricemic drugs of choice in patients with chronic kidney disease are allopurinol and febuxostat, always starting treatment with low doses that can be progressively increased according to tolerance. Asymptomatic hyperuricemia increases the risk of arterial hypertension, cardiovascular disease and renal disease, but at present published clinical trials do not support the treatment of asymptomatic hyperuricemia in patients with chronic kidney disease.

Metabolismo y transporte del ácido úrico

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las purinas, que es sintetizado principalmente en hígado e intestino, aunque también en tejidos periféricos, como el músculo, endotelio y riñones. El AU se elimina en sus 2/3 partes por el riñón y en 1/3 parte por las heces. Casi todo el AU es filtrado por los glomérulos, por lo que la cantidad de la excreción está regulada por la reabsorción y secreción de este. En el túbulo proximal renal, el transportador de aniones de urato (URAT1) y el transportador de aniones orgánicos 4 (OAT4) localizados en la membrana apical facilitan la reabsorción. El

transportador de glucosa 9 (GLUT9) reabsorbe tanto el AU como la glucosa en las células tubulares, se encuentra tanto en el túbulo apical como en la membrana basolateral y media el flujo basolateral de regreso a la circulación. La secreción de AU se produce en el segmento S2 del túbulo proximal a través de transportadores como OAT1 y OAT3, localizados en la membrana basolateral, que facilitan la entrada de urato en los túbulos renales. La proteína de resistencia a múltiples fármacos 4 (MRP4/ABCC4), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP/ABCG2) y el transportador de fosfato dependiente de sodio tipo 1 y tipo 4 (NPT1 y NPT4) se localizan en el lado apical y contribuyen al transporte secretor de urato hacia la luz del túbulo para la excreción urinaria (fig. 1). La reabsorción postsecretora se produce en un sitio más distal del túbulo proximal, con aproximadamente un 10% de AU que se excreta en la orina¹.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marian.goicoechea@gmail.com (M. Goicoechea).

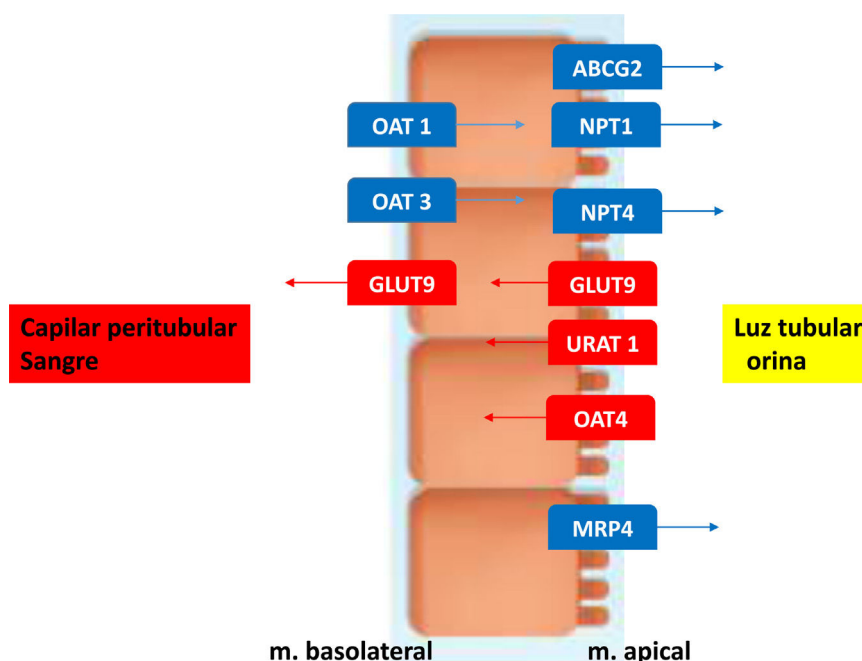


Figura 1. Célula renal del túbulo proximal. Transportadores de urato. En rojo los transportadores que intervienen en la reabsorción y en azul los que intervienen en la secreción tubular.

La hiperuricemia se define como el aumento del AU por encima de su punto de solubilidad en agua (6,8 mg/dl) y puede aparecer por sobreproducción, disminución en la excreción o ambos procesos.

La hiperuricemia puede dar lugar a un espectro clínico variable: la artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones; la gota tofácea debida a la precipitación de los cristales en piel y tejido celular subcutáneo; la nefrolitiasis úrica; la nefropatía aguda por AU debida a precipitación de cristales intratubulares (síndrome de lisis tumoral) y la nefropatía crónica por AU debida al depósito de cristales de urato en el intersticio medular, con inflamación y fibrosis intersticial consecuentes. Además, existen alteraciones congénitas que afectan al gen de la uromodulina y dan lugar a la nefropatía familiar juvenil hiperuricémica².

Tratamiento de la hiperuricemia sintomática

El tratamiento de la gota se basa en 4 principios básicos, independientemente de que el paciente tenga o no enfermedad renal crónica (ERC): a) disminuir el AU, b) administrar profilaxis cuando disminuya el AU de forma aguda, c) tratar el ataque agudo de gota y d) medidas no farmacológicas higiénico-dietéticas. El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de AU por debajo de 6 mg/dl (5 mg/dl en caso de gota tofácea) para disminuir la frecuencia y duración de los ataques de gota. El 90% de las causas de hiperuricemia se deben a una excreción disminuida de AU y solo un 10% a una hiperproducción. En las últimas guías publicadas, se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos hipouricemiantes en pacientes que presentan ≥ 2 ataques al año, tofos o nefrolitiasis. Sin embargo, se debe iniciar tratamiento tras el primer ataque de gota en pacientes con ERC con estadio mayor o igual a 2³.

En relación con las medidas higiénico-dietéticas, se recomienda a todos los pacientes con gota una dieta pobre en alimentos con alto contenido en purinas, la pérdida de peso, no ingerir alcohol (sobre todo cerveza) y eliminar las bebidas con alto contenido en fructosa (refrescos). La prohibición total de alimentos con alto contenido en purinas no está recomendada, puesto que su impacto implica solo la reducción de 1 mg/dl de AU y, por lo tanto, estas medidas nunca pueden sustituir al tratamiento farmacológico⁴.

Para el tratamiento agudo del ataque de gota en pacientes con ERC los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados y la colchicina debe ser utilizada con precaución, ya que se elimina por el riñón y su vida media puede aumentar 2 o 3 veces respecto a los pacientes con función renal normal. Además, la colchicina se metaboliza por el citocromo P450A, por lo que hay que tener precaución cuando se usan otros fármacos, como macrólidos (claritromicina), ciclosporina o estatinas. La dosis de colchicina en pacientes con ERC estadio 1 o 2 es inicialmente 1 mg, seguidos de 0,5 mg una hora más tarde y 0,5 mg/12 h durante 3-5 días. Si el filtrado glomerular estimado (FGe) es menor de 60 ml/min, la dosis recomendada es como máximo 0,5 mg al día. En pacientes con ERC avanzada lo más efectivo es el curso corto de corticoides: 20-30 mg de prednisona durante 3-5 días.

Los fármacos hipouricemiantes disponibles en la actualidad incluyen: a) inhibidores de la xantina-oxidasa (IXO), que bloquean el metabolismo de las purinas; b) uricosúricos, que actúan sobre la principal causa de hiperuricemia, que es la hipoxexcreción y 3) tratamiento con uricase, que oxida el urato a través de una reacción enzimática a alantoina. En la [tabla 1](#) se enumeran los diferentes fármacos hipouricemiantes comercializados en España, su mecanismo de acción y sus dosis en los diferentes estadios de ERC. Aunque la diálisis en principio es uricosúrica y reduce el número de ataques de gota, algunas veces es necesario añadir fármacos hipouricemiantes en pacientes con artropatía gotosa tofácea. Independientemente del hipouricemiante utilizado, existen unas normas comunes en la utilización de todos ellos: a) iniciar siempre el tratamiento asociado con profilaxis; b) empezar con la dosis más baja, con monitorización de los niveles de AU hasta que el objetivo se alcance; c) no retirar el hipouricemiante ni modificar su dosis durante un ataque de gota y 4) en tratamientos nuevos, el fármaco debe ser introducido tras la resolución del ataque agudo de gota.

Inhibidores de xantino-oxidasa

La xantino-oxidasa (XO) es una enzima que cataliza la transformación de la hipoxantina en xantina y de xantina en AU. Los IXO son considerados el primer tratamiento de elección en pacientes con gota.

Tabla 1
Fármacos hipouricemiantes y dosis recomendada en pacientes renales

Fármacos hipouricemiantes	Clase	Dosis en mg/d	Recomendaciones en pacientes con ERC (estadio 3-5)	Recomendaciones estadio 5 de diálisis
Alopurinol	Inhibidor XO	Inicio 50-100 Máxima: 800	FG $\geq$ 30 ml/min empezar 50-100 mg/d FG < 30 ml/min/1,73 m ² Empezar 50 mg/d	HD: inicio 100 mg posdiálisis DP: inicio 50 mg/d
Febuxostat	Inhibidor XO	Inicio: 40 Máxima: 120	Datos insuficientes en pacientes con FG < 30 ml/min	Datos insuficientes
Benzbromarona	Uricosúrico	Inicio 25-50 Máxima: 200	Contraindicado si FG < 20 ml/min	Contraindicado
Lesinurad (actualmente ha perdido la autorización en la AEMPS)	Uricosúrico	Inicio 200 junto inhibidor XO Máxima: 200	Contraindicado si FG < 45 ml/min	Contraindicado

HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; XO: xantino-oxidasa.

Alopurinol

El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina, lo que condiciona una inhibición competitiva de la XO. Además, el alopurinol es un sustrato de la XO que cataboliza su transformación a oxipurinol. Desde hace años, se ha establecido que la dosis de alopurinol se debe ajustar a la función renal para lograr el mismo nivel de oxipurinol que conseguiría una dosis de 300 mg en un paciente con función renal normal⁵. Este ajuste de dosis fue desarrollado para disminuir la aparición del síndrome de hipersensibilidad por alopurinol, que se caracteriza por exantema, eosinofilia, leucocitosis, fiebre, hepatitis, fracaso renal agudo y altas cifras de mortalidad. Sin embargo, con esta estrategia, menos del 50% de los sujetos con ERC alcanzan el objetivo de AU. En estudios⁶ recientes se ha mostrado que el pico máximo de dosis de alopurinol no se asocia con mayor hipersensibilidad, mientras que sí se asocia con la dosis inicial de alopurinol y con variantes genéticas (*HLA B5801*). Además, el riesgo es más elevado durante los 6 primeros meses de tratamiento^{7,8}. Así, las últimas recomendaciones, indican que la dosis de alopurinol se puede aumentar en pacientes con ERC. Se debe empezar con una dosis baja de 50 mg/día en estadio 4 y 5 (FG < 30 ml/min) y con una dosis de 100 mg/día en el resto de los estadios. El alopurinol se puede utilizar en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Empezar con la dosis más baja reduce los números de ataques gota, la hipersensibilidad al alopurinol y otras reacciones alérgicas. La dosis, posteriormente, debe ser titulada e ir aumentando de forma progresiva en 50-100 mg/día cada 2-5 semanas hasta conseguir el AU deseado.

Febuxostat

Febuxostat es un potente inhibidor no purínico de la XO que ejerce su inhibición sobre las formas oxidada y reducida de la enzima. Los estudios clínicos demuestran mayor eficacia en la reducción de AU con febuxostat, frente a 200-300 mg con alopurinol⁹. Febuxostat puede administrarse en pacientes con ERC con FG menor de 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, los datos sobre su eficacia en estas situaciones son escasos¹⁰. En relación con los efectos adversos, se han descritos reacciones cutáneas graves e incluso síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que previamente habían tenido reacción a alopurinol, por lo que las agencias europea y canadiense del medicamento han publicado un aviso y no se debería utilizar en pacientes con reacciones graves previas^{11,12}. A diferencia del alopurinol, no se ha encontrado asociación con *HLA B5801*¹³.

El estudio CARES (*Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities*)¹⁴ incluyó a 6.190 pacientes con gota que fueron aleatorizados a recibir alopurinol o febuxostat. Los pacientes que recibieron febuxostat no tuvieron más episodios cardiovasculares, como infarto agudo de miocardio, arritmias, angina inestable u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en el grupo tratado con febuxostat respecto

al grupo tratado con alopurinol (HR 1,34; 1,03-1,73), así como la mortalidad de cualquier causa (HR 1,22; 1,01-1,47). En este ensayo clínico fueron incluidos pacientes con ERC leve (estadio 1-3) y una de sus principales limitaciones fue el porcentaje elevado de abandono por diferentes motivos. Estos resultados originaron un aviso de la FDA (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uric-febuxostat>) y otro de la AEMPS (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NL_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm) en los que se advierte de que el febuxostat aumenta la mortalidad global y cardiovascular, por lo que no debe ser recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular. Sin embargo, el estudio CARES, a pesar de haber sido publicado en el *NEJM*, tiene sus limitaciones. En primer lugar y como se ha reflejado previamente, una tasa de abandono del tratamiento de casi el 50% en el grupo tratado; en segundo lugar, hay hallazgos muy diferentes con relación a los episodios cardiovasculares mortales y no mortales, sin diferencias significativas en los episodios no mortales en el grupo tratado con febuxostat y, por último, sin un grupo placebo, estos resultados no responden a la cuestión de si el tratamiento con febuxostat aumenta el riesgo de episodios fatales o si es el tratamiento con alopurinol el que los disminuye. Además, estudios posteriores no avalan estos resultados. Un estudio observacional del registro de MEDICARE¹⁵ en el que se comparan 24.936 pacientes mayores de 65 años con gota tratados con febuxostat vs. alopurinol no encontró mayor riesgo cardiovascular ni mortalidad en pacientes tratados con febuxostat respecto a los tratados con alopurinol. En junio de 2019 se publicó el ensayo clínico FREED (*Febuxostat for Cerebral an CaRdiorenovascular events PrEvEntion Study*), en el que se incluyeron 1.070 pacientes ancianos con hipertensión e hiperuricemia aleatorizados a recibir febuxostat o tratamiento estándar. El tratamiento con febuxostat disminuyó el *endpoint* compuesto primario (HR 0,750; 0,592-0,950; $p = 0,017$) y no aumentó la mortalidad cardiovascular¹⁶. En 2020, se publicaron los resultados del estudio FAST (*Febuxostat vs. Allopurinol Streamlined Trial*) en el que se compara el efecto de febuxostat y el de alopurinol en la prevención de episodios cardiovasculares, sin que ninguno de ellos mostrara superioridad sobre el otro y confirmando, una vez más, la seguridad cardiovascular a largo plazo¹⁷. Por lo tanto, no hay datos suficientes para apoyar la contraindicación de este fármaco, aunque sí se recomienda su uso con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardíaca¹⁸. En España, ambos IXO corresponden a la primera línea de tratamiento de pacientes con gota.

Uricosúricos

Los uricosúricos aumentan la excreción renal de AU y disminuyen la uricemia. Los uricosúricos actúan a través de proteínas transportadoras que están implicadas en la reabsorción o secreción del AU. Entre estos transportadores se encuentran el URAT1, GLUT9 y transportadores de aniones orgánicos: OAT1, OAT3, OAT4 y OAT10.

Actualmente solo la benzbromarona tiene la aprobación de la AEMPS. El probenecid, la sulfinpirazona y el lesinurad no están aprobados en España. Benzbromarona es un uricosúrico potente que puede ser administrado en todos los pacientes con diferentes grados de enfermedad renal. Este fármaco no está aprobado por la FDA ni por algunos países europeos por su hepatotoxicidad¹⁹. Lesinurad es un inhibidor de URAT1 y OAT4 que debe ser administrado junto con un IXO. El uso de lesinurad se ha asociado a fracaso renal agudo, está contraindicado en sujetos con FG menor de 30 y no está recomendado con FG²⁰ menor de 45 ml/min/1,73 m². Fue comercializado y aprobado por la AEMPS, pero se retiró del mercado posteriormente por riesgo elevado de fracaso renal agudo. Los uricosúricos deben ser evitados en pacientes con nefrolitiasis y con uricosuria mayor de 800 mg/24 h.

Uricasa

Los homínidos no expresamos el gen que codifica la uricasa, enzima que degrada el AU a alantoína, una molécula con mayor solubilidad que el urato y más fácilmente eliminable. La pegloticasa es una uricasa porcina pegilada indicada en pacientes con gota refractaria a IXO. Se administra intravenosamente cada 2 semanas durante 6 meses. No está aprobada por la EMA, que retiró su autorización en 2016, aunque sí por la FDA. Como es porcina, tiene un alto riesgo de inmunogenicidad y produce reacciones alérgicas infusionales; también se han descrito casos de insuficiencia cardíaca. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se usa metotrexato asociado a pegloticasa para disminuir la inmunogenicidad y favorecer su eficacia²¹. Puede administrarse en pacientes con cualquier grado de ERC y también en diálisis²².

La rasburicasa está aprobada en España para la prevención del síndrome de lisis tumoral asociada al tratamiento quimioterápico. Tiene una vida media muy corta (unas 20 h), a diferencia de la pegloticasa (vida media de unos 7 días).

Antagonistas de interleucina 1β

Los cristales de urato monosódico activan el inflamasoma 3 y liberan interleucina 1β. Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 de acción corta que mejora los brotes agudos de gota en el 94% de 551 pacientes, de los cuales el 53% tenía ERC y el 3% estaba en diálisis. La mayoría de estos pacientes habían sido resistentes al tratamiento con corticoides y colchicina. La anakinra no está aprobada por la FDA ni la EMA para el tratamiento de los brotes agudos de gota, pero puede ser usada en modo compasivo en pacientes resistentes a los tratamientos clásicos. Su dosis habitual es de 100 mg al día durante 3 a 5 días hasta la reducción del brote, sin tener que modificar la dosis en pacientes con ERC. Su efecto secundario más frecuentes es la neutropenia²³.

El canakinumab es un anti-IL-1β monoclonal de acción prolongada que reduce el dolor en el ataque agudo de gota y disminuye los brotes. Está aprobado por la FDA y la EMA en el tratamiento de pacientes con gota y brotes frecuentes refractarios al tratamiento. La dosis es de 150 mg s.c., y no se ajusta en pacientes con ERC. Su precio prohibitivo hace que su uso sea muy limitado²⁴.

Fármacos que modifican los niveles de ácido úrico

El uso de diuréticos es la causa más frecuente de hiperuricemia secundaria. Los diuréticos de asa y las tiazidas inhiben los transportadores de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3) implicados en la captación activa de AU en los túbulos proximales renales. La hidroclorotiazida también aumenta significativamente la absorción del AU a través del transportador de aniones orgánicos OAT4. Además, los diuréticos inducen la pérdida de sal y agua, lo que provoca una contracción de volumen y estimula la reabsorción de AU.

Por el contrario, muchos medicamentos que se utilizan actualmente para tratar diversas enfermedades cardiovasculares tienen un efecto secundario positivo sobre el metabolismo y los niveles de AU. Entre ellos destacamos el fenofibrato²⁵ y la atorvastatina, que aumentan la excreción fraccional de AU²⁶.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en los análisis *post hoc* de los ensayos clínicos DAPA-HF y EMPEROR-reduce se asocian con una disminución de los niveles de AU^{27,28}.

Hiperuricemia asintomática

Desde la perspectiva experimental, se ha mostrado que la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos en el riñón que pueden conducir al desarrollo de ERC *de novo* no relacionada con el depósito de cristales de urato en el intersticio medular o a acelerar la progresión de una nefropatía existente. Las principales lesiones renales que produce la hiperuricemia crónica son glomeruloesclerosis, arteriopatía y fibrosis intersticial²⁹. El mecanismo lesional se debe al desarrollo de una arteriopatía glomerular que deteriora la respuesta de autorregulación renal y causa hipertensión glomerular³⁰.

Numerosos estudios observacionales han mostrado asociación entre la hiperuricemia y el aumento de la incidencia de ERC en la población general (tabla 2). Estos resultados se han confirmado en población diabética³¹⁻³⁴ y en trasplantados renales³⁵. En los últimos años se ha publicado evidencia suficiente para establecer una asociación de hiperuricemia asintomática con hipertensión arterial y riesgo cardiovascular (tablas 3 y 4). Sin embargo, los estudios de intervención en los que se muestra un beneficio del tratamiento de la hiperuricemia asintomática sobre el riesgo renal y cardiovascular son escasos y controvertidos y sigue existiendo la duda de si la hiperuricemia desempeña un papel causal en la progresión de la ERC o es simplemente un marcador indirecto de enfermedad renal.

En los siguientes apartados resumiremos la evidencia científica publicada respecto al tratamiento con alopurinol y febuxostat en pacientes con hiperuricemia asintomática y su efecto sobre el riesgo renal y cardiovascular.

Tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática

Hasta junio de 2020 se habían publicado muchos estudios de asociación entre hiperuricemia, riesgo cardiovascular y riesgo renal, pero los trabajos de intervención eran escasos y de tamaño muestral pequeño. Kanbay et al.³⁶ demuestran en 59 sujetos sanos que el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática aumenta el FG. Talaat et al.³⁷, en 52 pacientes con ERC estadio 3 y 4, muestran que la retirada de alopurinol empeora la hipertensión arterial y la función renal. Siu et al.³⁸ aleatorizan a 54 pacientes con ERC estadio 3 y 4 a recibir alopurinol a dosis de 100 a 300 mg/día durante 12 meses o seguir con su terapia habitual. El tratamiento con alopurinol retrasó la progresión de la enfermedad renal. Kao et al. tratan a 53 pacientes con ERC estadio 3 e hipertrofia ventricular izquierda con 300 mg/día de alopurinol, con lo que mejoró la función endotelial y la HVI³⁹. Goicoechea et al. realizaron un estudio en 113 pacientes con ERC⁴⁰ aleatorizados a continuar con su medicación habitual o a recibir tratamiento con 100 mg/día de alopurinol durante una media de 2 años. El alopurinol disminuyó el riesgo de hospitalización, el de episodios cardiovasculares en un 71% y redujo la progresión de la enfermedad renal a los 2 años. En un análisis *post hoc* con un tiempo de seguimiento medio de 84 meses, el tratamiento con alopurinol redujo los episodios renales en un 68% y los cardiovasculares en un 57%⁴¹. Posteriormente, Kanbay et al.⁴² realizaron un estudio en 105 sujetos: 72 hiperuricémicos y 33 sujetos del grupo control normouricémicos con función renal normal. Los 72 pacientes hiperuricémicos fueron aleatorizados a recibir 300 mg de

Tabla 2
Hiperuricemia y riesgo de enfermedad renal

Autor	Año	Participantes	Principales hallazgos
Tomita et al. ⁵²	2000	49.413 hombres japoneses	AU > 8,5 mg/dl aumenta el riesgo de ERC en 8 veces
Iseki et al. ⁵³	2004	48.177, <i>Okinawa General Health</i>	AU > 7 mg/dl aumenta 4,0 riesgo en hombres y > 6 aumenta 8,0 el riesgo en mujeres
Chonchol et al. ⁵⁴	2007	5.808, <i>Cardiovascular Health Study</i>	AU asociado con ERC prevalente, pero débilmente asociado con ERC incidente
Obermayr et al. ⁵⁵	2008	21.457 <i>Vienna Health Screening Project</i>	AU > 7 mg/dl aumenta 1,74 riesgo de ERC en hombres y 3,12 en mujeres
Chen et al. ⁵⁶	2009	5.722, Taipei University Hospital	AU asociado con prevalencia de ERC
Weiner et al. ⁵⁷	2008	13.338 ARIC más CHS	Aumento de 1 mg/dl de AU, aumenta 7-11% riesgo de ERC
See et al. ⁵⁸	2009	28.745 Chang Gung University	AU < 7,7 en hombres y > 6,6 mg/dl en mujeres asociado con ER prevalente
Madero et al. ⁵⁹	2009	840, MDRD	ERC estadio 3 y 4: el AU se correlaciona con mortalidad, pero no con disminución de FG
Hsu et al. ⁶⁰	2009	177.570, USRDS	Mayores niveles de úrico aumentan 2,14 riesgo de ERC a los 25 años
Cain et al. ⁶¹	2010	49.295, Los Apalaches	AU > 5,5 mujeres y > 7,1 hombres, aumenta el riesgo de ERC en 4,67
Bellomo et al. ⁶²	2010	900 sujetos sanos	Aumento de 1 mg/dl aumenta un 23% riesgo caída de FG
Juraschek et al. ⁶³	2013	15.132 NHANES	La hiperuricemia se asocia a albuminuria y disminución del FG, con o sin depósitos, está relacionada
Oh CM et al. ⁶⁴	2013	1.704 sujetos sanos coreanos	Niveles de AU elevado aumentan el riesgo de albuminuria a los 5 años
De Cosmo et al. ⁶⁵	2015	20.142 sujetos con DM tipo 2 sin ERC establecida	El descenso de FGe se incrementa en paralelo con los quintiles de AU en sangre
Rodenbach et al. ⁶⁶	2015	627 niños y adolescentes	AU < 5,5 mg/dl tuvieron un riesgo de descenso de FGe 0,62 (IC 95%: 0,45-0,85)
Zhou et al. ⁶⁷	2019	10.677 pacientes con función renal normal	Niveles elevados de AU se asocian 3,29 veces a mayor riesgo de caída del eGFR
Oliveira et al. ⁶⁸	2020	7.023 cohorte brasileña	Los niveles de AU tienen una asociación inversa con el FGe
Han et al. ⁶⁹	2023	1.326 adultos con DM tipo 2	El aumento de AU se asocia a mayor riesgo de deterioro de la función renal
Kawasoe et al. ⁷⁰	2024	22.7672	Los niveles de hipo o hiperuricemia están relacionados con FGe reducidos y la asociación muestra una curva J
Ding et al. ⁷¹	2024	308.509 AMORIS	La hiperuricemia en FGe < 30 se asocia con un 2,58 mayor riesgo de FA

AMORIS: *Swedish Apolipoprotein-Related Mortality Risk*; ARIC: *Atherosclerosis Risk Communities*; AU: ácido úrico; CHS: *Cardiovascular Health Study*; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado; MDRD: *modification of diet of renal disease*; NHANES: *National Health and Nutrition Examination Survey*; USRDS: *United States Renal Data System*.

Tabla 3
Asociación entre hiperuricemia y riesgo de hipertensión arterial (últimos 10 años)

Estudio	N.º de pacientes	RR HTA	IC (95%)
Bombelli, 2014 ⁷²	2.045	1,29 ambulatoria	1,05-1,57
Huang et al., 2015 ⁷³	608	1,34 AMPA a los 16 años	1,06-1,7
Cui et al., 2017 ⁷⁴	39.233	2,02 a los 2 años	1,94-3,92
		1,24 en hombres	1,06-1,45
		1,13 en mujeres a los 4 años	1,05-1,22
Kuwabara et al., 2017 ⁷⁵	5.899	2,05 a los 5 años	1,51-2,79
Kuwabara et al., 2017 ⁷⁶	9.721	1,36 a los 5 años	1,13-1,67
Tomiyama et al., 2018 ⁷⁷	3.274	1,38 a los 8 años	1,27-1,50
Kim et al., 2020 ⁷⁸	29.088	HR: 1,44 mujeres a los 3,8 años	$p < 0,001$
Lin et al., 2020 ⁷⁹	6.738 hombres y 766 mujeres	HR: 2,92 mujeres	1,37-6,95 mujeres
		HR: 1,54 hombres	1,37-1,72 hombres
Liu et al., 2021 ⁸⁰	10.537	1,167 a los 1 año	1,061-1,284
Wang et al., 2023 ⁸¹	31.395	HR: 1,09 a los 2,9 años	1,08-1,1
Zhu, 2024 ⁸²	1.516	1,44 a los 5 años	1,05-1,98

AMPA: automedida de presión arterial; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Tabla 4
Asociación entre hiperuricemia y riesgo cardiovascular en población general

Estudio	RR episodios cardiovasculares	IC (95%)
Culleton et al. (Frammingham) ⁸³	0,91	0,83-0,99
Fang et al. (NHANES I) ⁸⁴	1,17	1,06-1,28
Hoiegggen et al. (LIFE) ⁸⁵	1,01	1,01-1,02
Hozawa et al. (ARIC) ⁸⁶	1,49	1,00-2,23
Bos et al. (Rotterdam) ⁸⁷	1,68	1,24-2,23
Krishnan et al. (MRFIT) ⁸⁸	1,11	1,08-1,11
Strasak et al. (estudio austriaco) ⁸⁹	1,51	1,03-2,22
Ranjith et al. (Sudáfrica) ⁹⁰	1,7	1-2,8
Bombelli (PAMELA) ⁹¹	1,57	1,39-1,78
Chen (NHANES) ⁹²	1,86	1,24-1,81
Hussain et al. (Pakistán) ⁹³	1,78 3.º cuartil,	(1,28-1,48)
	2,38 4.º cuartil	(1,72-3,27)
Del Pinto et al. (URRAH) ⁹⁴	Mortalidad CV 2,08	1,46-2,97
Zuo et al. (metaanálisis) ⁹⁵	Mortalidad CV 1,14	1,06-1,23
Lian et al. ⁹⁶	Calcificación de coronarias 1,48	1,23-1,79
Wang et al. ⁹⁷	1,16	1,06-1,27

ARIC: *Atherosclerosis Risk communities*; CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; LIFE: *The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study*; MRFIT: *Multiple risk intervention factor trial*; NHANES: Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición; PAMELA: *Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*; URRAH: *Uric Acid Right for Heart Health*.

alopurinol durante 4 meses o nada. El tratamiento con alopurinol produjo un descenso de AU que se asoció con una mejoría de la función endotelial ($p = 0,003$), del FGe ($p = 0,001$) y la presión arterial sistólica ($p = 0,001$). Shi et al.⁴³, en un estudio abierto aleatorizado y controlado, evaluaron el tratamiento con alopurinol en 40 pacientes con nefropatía IgA y no encontraron un efecto sobre la proteinuria ni sobre la función renal, aunque sí mejoró significativamente la presión arterial.

En junio de 2020, en el *NEJM*, se publicaron 2 ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con ERC en estadio 3 y 4 (ensayo CKD-FIX)⁴⁴ y en pacientes diabéticos de tipo 1 con albuminuria (ensayo PERL)⁴⁵. En ambas poblaciones, el tratamiento con alopurinol no ofreció beneficios sobre la función renal. Hay que hacer 3 consideraciones sobre estos 2 ensayos: 1) en el CKD-FIX se incluyó a pacientes con progresión rápida de la enfermedad renal y proteinuria mientras que, en los pequeños ensayos publicados previamente, el grado de disfunción renal y la albuminuria eran menores; 2) el nivel medio de AU en el ensayo clínico PERL fue de 6,1 mg/dl, por lo que un gran porcentaje de pacientes no tenían hiperuricemia y 3) la tasa de abandonos en ambos estudios fue elevada, mayor del 20%. Por lo tanto, todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como cuáles son los niveles plasmáticos idóneos de AU, si la mayor reducción del AU aumenta el

beneficio o si el efecto beneficioso demostrado por los IXO se debe a su efecto antioxidante o a un efecto endotelial y qué población se beneficiaría más de una reducción de AU: aquella en estadios iniciales de ERC, con nefropatías intersticiales o vasculares y no glomerulares, etc. Respecto al beneficio cardiovascular, un ensayo aleatorizado (el estudio ALL-HEART) no encontró ningún beneficio del uso de alopurinol en pacientes con antecedentes de enfermedad de las arterias coronarias, pero el estudio excluyó a los sujetos con gota y tuvo una alta tasa de abandono (> 55%).

Por lo tanto, algunos de estos hallazgos corroborarían que el AU puede ser un factor modificable en la progresión de la ERC, sin datos suficientes para afirmar si el efecto beneficioso del alopurinol se debe a la reducción del AU o al efecto antioxidante que se produce al inhibir el enzima XO. Sin embargo, los 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados no ofrecen resultados positivos, por lo que no existe evidencia suficiente para indicar el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática.

Tratamiento con febuxostat en pacientes con hiperuricemia asintomática

Igual que con alopurinol, el febuxostat ha mostrado en pequeños ensayos clínicos que también ofrece protección renal. Así, en un estudio experimental realizado en ratas 5/6 nefrectomizadas normo- e hiperuricémicas, el febuxostat protegió del daño renal y previno la proteinuria, conservando la morfología de los vasos y la presión glomerular. Por lo tanto, previene la progresión de la ERC independientemente del efecto sobre el AU⁴⁶. En el estudio de extensión FOCUS⁴⁷, 116 pacientes tratados con febuxostat fueron seguidos durante 5 años. Los pacientes con una reducción de AU mayor de 6 mg/dl fueron los que experimentaron una caída menor del FG a lo largo del seguimiento. El ensayo clínico FEATHER⁴⁸ incluyó a 467 pacientes japoneses con ERC en estadio 3 e hiperuricemia asintomática, que fueron aleatorizados a recibir febuxostat o placebo. Los pacientes fueron seguidos durante 108 semanas. El tratamiento con febuxostat no enlenteció la progresión de la enfermedad renal, con una caída de FGe en el grupo placebo mayor que en el grupo febuxostat ($-0,47 \pm 4,48$ vs. $0,23 \pm 5,26$ ml/min/1,73 m²). Sin embargo, el febuxostat sí fue beneficioso en el grupo de pacientes sin proteinuria y con niveles menores de creatinina, lo que parece indicar que es más eficaz en pacientes con menor grado de daño renal. Este estudio tiene como importantes limitaciones que se ha realizado en población japonesa, con poco tiempo de seguimiento (2 años) y en un grupo de pacientes

con muy poca progresión de enfermedad renal, ya que la caída de FGe en el grupo placebo fue menor de 1 ml/min/año.

Se acaba de publicar un metaanálisis sobre el efecto de reducción de AU con febuxostat en los episodios renales y progresión de la ERC. El metaanálisis incluyó 16 estudios en los que se había tratado a pacientes con hiperuricemia asintomática o gota con febuxostat y los compararon con placebo/alopurinol: demostraron una reducción significativa en episodios renales (duplicación de creatinina o entrada en terapia renal sustitutiva): HR 0,56; IC95%; 0,37-0,84; $p = 0,006$ y una leve disminución en la caída de filtrado glomerular (0,90 ml/min/1,73 m²) y en la albuminuria⁴⁹. Al igual que con alopurinol, en la actualidad no hay evidencias suficientes para recomendar el tratamiento con febuxostat para la protección renal o cardiovascular en pacientes con hiperuricemia asintomática.

En la [tabla 5](#) resumimos los principales metaanálisis publicados sobre el efecto del tratamiento de la hiperuricemia sobre la progresión renal. Los resultados son controvertidos, con mucha heterogeneidad en la población incluida, tiempos de seguimiento cortos y tomando como *endpoint* finales el FGe y la proteinuria y no episodios renales graves. Estos datos junto con los 3 ensayos clínicos publicados con resultados negativos no avalan el tratamiento con fármacos hipouricemiantes en pacientes con ERC para enlentecer la progresión renal. En estos metaanálisis no se incluyeron ensayos clínicos de pacientes con gota. Recientemente se ha publicado un análisis *post hoc* del ensayo clínico CARES en el que se muestra un enlentecimiento en la progresión de la ERC (caída de FG de 0,5 ml/min/año) en pacientes con gota tratados con alopurinol o febuxostat que mantienen un nivel de AU menor de 6 mg/dl durante un tiempo medio de 2,5 años⁵⁰. Estos datos parecen indicar que, al igual que en las articulaciones, los depósitos de cristales de urato monosódico en el riñón son los causantes de la progresión de la enfermedad renal. Es probable que el foco de la asociación causal entre hiperuricemia y progresión renal no se deba centrar en pacientes con hiperuricemia asintomática, y sí en la población con gota⁵¹.

Conceptos clave

- La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica en la población general.
- En el tratamiento agudo de la gota los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados y la colchicina hay que usarla con precaución; el tratamiento más efectivo son dosis bajas de

Tabla 5

Metaanálisis publicados en los últimos años sobre el efecto de diferentes fármacos hipouricemiantes en la función renal

Año	Estadio ERC	Pacientes	Fármacos	Endpoint	Conclusión	Seguimiento (meses)	Referencia
2024	G2-G4	2.516	FBX	FGe	A favor FBX	3-12	Yang et al. ⁴⁹
2023	G2-G5	1.521	AL/FBX	FGe	A favor tto	3-36	Liu et al.
2022	G1-G5	447	AL/FBX/BZB	FGe	A favor AL	> 6	Tien et al. ⁹⁸
2022	G1-G4	722	AL	FGe y CAC	No impacto	21-38	Wu et al. ⁹⁹
2022	G2-G5	1.249	AL/FBX/TPX	FGe	No impacto	5-84	Yu et al. ¹⁰⁰
2022	Varios	866	AL	Proteinuria	Disminuye	2-36	Luo et al. ¹⁰¹
2022	G2-G4	1.469	AL/FBX	FGe	No impacto	4-27	Liang et al. ¹⁰²
2022	G1-G4	3.095	AL/FBX	FGe	Aumenta	4-36	Zheng et al. ¹⁰³
2022	G2-G4	1.480	AL/FBX/TPX	FGe y CAC	A favor TPX	3-24	Tsukamoto et al. ¹⁰⁴
2022	Varios	3.209	AL y FBX	FGe	Reducción	0,5-84	Sapankaw et al. ¹⁰⁵
2021	G2-G4	1.943	AL/FBX/BZB	FGe	NS	3-27	Liu et al. ¹⁰⁶
				proteinuria	NS		
2021	Varios	5.439	AL/FBX/BZB/TPX	FGe	A favor tto	> 12	Sharma et al.
				proteinuria			
2021	Varios	2.141	FBX	FGe	Aumenta	6	Chewcharat et al. ¹⁰⁷
2019	G2-G5	1.317	FBX	FGe	Aumenta	1-25	Lin et al. ¹⁰⁸
2018	G2-G4	437	FBX	FGe	Aumenta	3-48	Zeng et al. ¹⁰⁹
2018	G1-G4	832	AL/FBX	FGe	A favor tto	4-24	Liu et al. ¹¹⁰

AL: alopurinol; BZB: benzbromarona; CAC: cociente albumina/creatinina en orina; ERC: enfermedad renal crónica; FBX: febuxostat; FGe: filtrado glomerular estimado; TPX: topiroxostat (fármaco hipouricemiante solo comercializado en Japón); tto: cualquier tratamiento hipouricemiante.

corticoides (20-30 mg) durante 3-5 días.

- Se debe tratar de forma crónica a todos los pacientes con gota y enfermedad renal crónica con el objetivo de conseguir niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/dl (5 mg/dl en caso de gota tofácea). Es probable que esta estrategia se asocie con un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad renal a largo plazo.
- En el tratamiento crónico de la hiperuricemia los fármacos de elección son los inhibidores de xantino-oxidasa, empezando siempre con dosis bajas y monitorizando los niveles de ácido úrico hasta que se consiga el objetivo.
- Actualmente, con los ensayos clínicos publicados, no existen evidencias para tratar la hiperuricemia asintomática en pacientes con enfermedad renal crónica y mejorar su pronóstico renal y cardiovascular.

Conflicto de intereses

MG ha recibido honorarios por conferencias por parte de Menarini, RGM no tiene conflicto de intereses.

Bibliografía

- Preitner F, Bonny O, Laverriere A, Rotman S, Firsov D, Da Costa A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:15501-6.
- Hediger M, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology*. 2005;20:125-33.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72:744-60. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.24180>. Epub. Epub 2020 May 11. Fe de erratas en: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1187. doi: 10.1002/acr.24401. Fe de erratas en: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar;73(3):458. doi:10.1002/acr.24566. PMID: 32391934; PMCID: PMC10563586.
- Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med*. 1996;334:445-51.
- Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76:47-56.
- Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:422-39.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011;63:412-21.
- Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: Investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:235-42.
- Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61.
- Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2035-43.
- Health Canada. Summary safety review-ULORIC (febuxostat): Assessing a possible risk of drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) [consultado 4 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.hcsc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric3-eng.php>.
- European Medicines Agency. Adueric: EPAR product information [actualizado 5 Feb 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf.
- Paschou E, Gavrilaki E, Papaioannou G, Tsompanakou A, Kalaitzoglou A, Sabanis N. Febuxostat hypersensitivity: Another cause of DRESS syndrome in chronic kidney disease? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48:251-5.
- White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. CARES Investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378:1200-10. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>. Epub. Epub 2018 Mar 12.
- Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, Hisatome I, Waki M, Uchiyama K, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events PrEvEntion Study. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40:1778-86.
- Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, Kang EH, Liu J, Neogi T, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol. *Circulation*. 2018;138:1116-26.
- Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): A multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2020;396:1745-57.
- Health Canada. Summary safety review -ULORIC(febuxostat): Assessing the potential risk of heart failure [consultado 4 Ago 2016]. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/medeff/reviews-examens/uloric2-eng.php>.
- Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. CD010457.
- Sanchez-Niño MD, Zheng-Lin B, Valiño-Rivas L, Sanz AB, Ramos AM, Luño J, et al. Lesinurad: What the nephrologist should know. *Clin Kidney J*. 2017 Oct;10:679-87. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfx036>
- Botson JK, Saag K, Peterson J, Parikh N, Ong S, La D, et al. A randomized, placebo-controlled study of methotrexate to increase response rates in patients with uncontrolled gout receiving pegloticase: Primary efficacy and safety findings. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75:293-304.
- Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: Two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306:711-20.
- Jonhson R, Mandell BF, Schlesinger N, Mount DB, Botson JK, Abdellatif A, et al. Controversies and practical management of patients with gout and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2024;106. 573-572.
- Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, De Meulemeester M, Rovinsky J, Arulmani U, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: Results of a double-blind, randomized study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1264-71.
- Jung JY, Choi Y, Suh CH, Yoon D, Kim HA. Effect of fenofibrate on uric acid level in patients with gout. *Sci Rep*. 2018;8:16767. losartan [Rubio-Guerra AF, Garro-Almendares AK, Elizalde-Barrera CI, Suarez-Cuenca JA, Duran-Salgado MB. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017; 11:57-62..
- Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J*. 2004;148:635-40.
- Doehner W, Anker SD, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: The EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J*. 2022;43:3435-46.
- McDowell K, Welsh P, Docherty KF, Morrow DA, Jhund PS, de Boer RA, et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1066-76.
- Sanchez-Losada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-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.
- Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasa MA, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: Report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;71:851-65. doi: 10.1053.
- 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.
- 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.
- 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;1668-71.
- Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortaldo 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.
- Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Ayler R, Hurley H, Cooper M, et al. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89:573-9.
- Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol*. 2007;39:1227-33.
- 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;27:435-40. <http://dx.doi.org/10.1159/000105142>. Epub 2007 Jul 4. PMID: 17622758.
- 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;47:51-9.
- 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.
- Goicoechea M, Garcia-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. *Clinical J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1388-93.
- 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 Apr;65:543-9. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.016>. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25595565.
- 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*. 2011;6:1887-994.

43. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: A retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res*. 2011;35:153–60.
44. Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al.; CKD-FIX Study Investigators. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;382:2504–13, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1915833>. PMID: 32579811.
45. Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al.; PERL Study Group. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382:2493–503, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1916624>. PMID: 32579810; PMCID: PMC7375708.
46. Sanchez-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;108:69–78.
47. Whelton A, Mac Donald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout. Long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*. 2011;17:7–13.
48. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al.; on behalf of the FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:798–810.
49. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, Fu SK, Jin HM. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2024 Dec;56:2332956, <http://dx.doi.org/10.1080/07853890.2024.2332956>. Epub 2024 May 13. PMID: 38738384; PMCID:PMC11095284.
50. Ghang B, Park J, Lee JS, Lim JS, Kim H, Liew DF, et al. Post-hoc analysis of the CARES trial suggests delayed progression of chronic kidney disease in patients with gout during urate-lowering therapy. *Kidney Int*. 2025 Mar;107:521–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2024.10.022>. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39551133.
51. Stack AG. Can we crystallize the role of urate-lowering treatment in chronic kidney disease? *Kidney Int*. 2025;107:394–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2024.11.025>. PMID: 3998425.
52. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol*. 2000;10:403–9.
53. 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.
54. 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.
55. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2407–13.
56. 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 Jan-Feb;32:66–71.
57. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Uric acid and incident kidney disease in the community. *JASN*. 2008;19:1204–11.
58. 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.
59. 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.
60. 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;169:342–50.
61. 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.
62. 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;2:264–72.
63. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42:551–61. 77.
64. Oh CM, Park SK, Ryoo JH. Serum uric acid level is associated with the development of microalbuminuria in Korean men. *Eur J Clin Invest*. 2014;44:4–12, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12180>. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24111493.
65. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriallo A, Gentile S, et al.; AMD-Annals Study Group. Serum uric acid and risk of CKD in type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10:1921–9, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03140315>. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26342044; PMCID: PMC4633786.
66. Rodenbach KE, Schneider MF, Furr SL, Moxey-Mims MM, Mitsniefes MM, Weaver DJ, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:984–92, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.015>. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26209544; PMCID: PMC4658318.
67. Zhou F, Yu G, Wang G, Liu Y, Zhang L, Wang W, et al. Association of serum uric acid levels with the incident of kidney disease and rapid eGFR decline in Chinese individuals with eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and negative proteinuria. *Clin Exp Nephrol*. 2019 Jul;23:871–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-019-01705-w>. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30734168.
68. Oliveira IO, Mintem GC, Oliveira PD, Freitas DF, Brum CB, Wehrmeister FC, et al. Uric acid is independent and inversely associated to glomerular filtration rate in young adult Brazilian individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020 Jul 24;30:1289–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.016>. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32576415.
69. Han R, Duan L, Zhang Y, Jiang X. Serum uric acid is a better indicator of kidney impairment than serum uric acid-to-creatinine ratio and serum uric acid-to-high-density lipoprotein ratio: A cross-sectional study of type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:2695–703, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S425511>. PMID: 37693325; PMCID: PMC10492542.
70. Kawasoe S, Kubozono T, Salim AA, Ojima S, Yamaguchi S, Ikeda Y, et al. J-shaped association between serum uric acid levels and the prevalence of a reduced kidney function: A cross-sectional study using Japanese health examination data. *Intern Med*. 2024;63:1539–48, <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.2474-23>. 10.2169/internalmedicine.2474-23.
71. Ding M, Schmidt-Mende K, Carrero JJ, Engström G, Hammar N, Modig K. Kidney function, uric acid, and risk of atrial fibrillation: Experience from the AMORIS cohort. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24:581, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-024-04236-9>. PMID: 39438792; PMCID: PMC11494868.
72. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, et al. Prognostic value of serum uric acid: New-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32:1237–44, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.000000000000161>. PMID: 24675682.
73. Huang J, Sun Y, Niu K, Wan Z, Yao W, Gao Y, et al. Does elevated serum uric acid level predict the hypertension incidence? A Chinese prospective cohort study. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37:498–504, <http://dx.doi.org/10.3109/10641963.2015.1013121>. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25919438.
74. Cui LF, Shi HJ, Wu SL, Shu R, Liu N, Wang GY, et al. Association of serum uric acid and risk of hypertension in adults: A prospective study of Kailuan Corporation cohort. *Clin Rheumatol*. 2017 May;36:1103–10, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-017-3548-2>. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28176036.
75. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jiménez CA, Andres-Hernando A, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: Five-year Japanese cohort study. *Hypertension*. 2017;69:1036–44, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998>. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396536; PMCID: PMC5426964.
76. Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jiménez CA, Bjornstad P, et al. «Metabolically healthy» obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese cohort study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017 Nov;25:1997–2008, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22000>. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28922565; PMCID: PMC5846469.
77. Tomiyama H, Shiina K, Vlachopoulos C, Iwasaki Y, Matsumoto C, Kimura K, et al. Involvement of arterial stiffness and inflammation in hyperuricemia-related development of hypertension. *Hypertension*. 2018;72:739–45, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11390>. PMID: 29987103.
78. Kim W, Go TH, Kang DO, Lee J, Choi JY, Roh S, et al. Age and sex dependent association of uric acid and incident hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1200–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.015>. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33618926.
79. Lin YK, Lin YP, Lee JT, Lin CS, Wu TJ, Tsai KZ, et al. Sex-specific association of hyperuricemia with cardiometabolic abnormalities in a military cohort: The CHIEF study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e19535, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000019535>. PMID: 32195957; PMCID: PMC7220045.
80. Liu CW, Ke SR, Tseng GS, Wu YW, Hwang JJ. Elevated serum uric acid is associated with incident hypertension in the health according to various contemporary blood pressure guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1209–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.003>. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33618920.
81. Wang C, Qin P, Liu Y, Wang L, Xu S, Chen H, et al. Association between hyperuricemia and hypertension and the mediatory role of obesity: A large cohort study in China. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023 Aug 21;69:e20220241, <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.20220241>. PMID: 37610925; PMCID: PMC10443908.
82. Zhu J, Shen L, Jia S, Wang W, Xiong Y. The role of uric acid in the risk of hypertension developed from prehypertension: A five-year Chinese urban cohort study. *Arch Public Health*. 2024;82:185, <http://dx.doi.org/10.1186/s13690-024-01421-2>. PMID: 39425172; PMCID: PMC11488360.
83. Cullen BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7–13, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003>. PMID: 10391820.
84. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*. 2000 May 10;283:2404–10, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.18.2404>. PMID: 10815083.
85. Hoieggan A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al.; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65:1041–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x>. PMID: 14871425.
86. Hozawa A, Folsom AR, Ibrahim H, Nieto FJ, Rosamond WD, Shahar E. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: The ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2006;187:401–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.020>. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16239005.
87. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: The Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37:1503–7, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4>. Epub 2006 May 4. PMID: 16675740.

88. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH, MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168:1104–10, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.10.1104>. PMID: 18504339.
89. Straszak A, Ruttman E, Brant L, Kelleher C, Klenk J, Concin H, et al.; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: A prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008;54:273–84, <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2007.094425>. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039719.
90. Ranjith N, Myeni NN, Sartorius B, Mayise C. Association between hyperuricemia and major adverse cardiac events in patients with acute myocardial infarction. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017 Feb;15:18–25, <http://dx.doi.org/10.1089/met.2016.0032>. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27937806.
91. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, et al. Prognostic value of serum uric acid: New-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014;32:1237–44, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000161>. PMID: 24675682.
92. Chen Y, Chen Y, Lin W, Fu L, Liu H, Pu S, et al. Impact of hyperuricemia and chronic kidney disease on the prevalence and mortality of cardiovascular disease in cancer survivors. *Cancer Med*. 2024;13:e7180, <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.7180>. PMID: 38686569; PMCID: PMC11058684.
93. Hussain M, Gori MU, Aslam MN, Abbas S, Shafique M, Awan FR. Serum uric acid: An independent risk factor for cardiovascular disease in Pakistani Punjabi patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24:546, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-024-04055-y>. PMID: 39385070; PMCID: PMC11465846.
94. Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAS study. *Panminerva Med*. 2021;63:416–23, <http://dx.doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04357-3>. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33765764.
95. Zuo T, Liu X, Jiang L, Mao S, Yin X, Guo L. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Oct 28;16:207, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z>. PMID: 27793095; PMCID: PMC5084405.
96. Liang L, Hou X, Bainey KR, Zhang Y, Tymchak W, Qi Z, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019;42:1079–86, <http://dx.doi.org/10.1002/clc.23266>. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31571239; PMCID: PMC6837029.
97. Wang L, Zhang M, Zhao ZP, Li C, Huang ZJ, Zhang X, et al. Mediating effect of hypertension on risk of stroke associated with hyperuricemia. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2024;45:192–9, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20230725-00037>. Chinese. PMID: 38413056.
98. Tien YY, Shih MC, Tien CP, Huang HK, Tu YK. To treat or not to treat? Effect of urate-lowering therapy on renal function, blood pressure and safety in patients with asymptomatic hyperuricemia: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Board Fam Med*. 2022;35:140–51, <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2022.01.210273>. PMID: 3503941.
99. Wu B, Chen L, Xu Y, Duan Q, Zheng Z, Zheng Z, et al. The effect of allopurinol on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Blood Press Res*. 2022;47:291–9, <http://dx.doi.org/10.1159/000522248>. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35130544.
100. Yu X, Gu M, Zhu Y, Zhang L, Kong W, Zou Y. Efficacy of urate-lowering therapy in patients with chronic kidney disease: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2022;44:723e6–35e6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.03.014>. Epub 2022 May 22. PMID: 35610080.
101. Luo Y, Song Q, Li J, Fu S, Yu W, Shao X, et al. Effects of uric acid-lowering therapy (ULT) on renal outcomes in CKD patients with asymptomatic hyperuricemia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2024;25:63, <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-024-03491-4>. PMID: 38395818; PMCID: PMC10893702.
102. Liang X, Liu X, Li D, Qin W, Liu Y. Effectiveness of urate-lowering therapy for renal function in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:798150, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.798150>. PMID: 35370725; PMCID: PMC8968869.
103. Zheng Q, Keliang W, Hongtao Q, Xiaosheng L. Genetic association between SLC22A12 variants and susceptibility to hyperuricemia: A meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2022;26:81–95, <http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2021.0175>. Fe de erratas en: *Genet Test Mol Biomarkers*. 2022;26(4):249. doi:10.1089/gtmb.2021.0175. *correx*. PMID: 35225677.
104. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41:911–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05956-5>. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
105. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, Azushima K, Yamaji T, Kinguchi S, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41:911–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05956-5>. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
106. Liu X, Qiu Y, Li D, Tan J, Liang X, Qin W. Effectiveness of drug treatments for lowering uric acid on renal function in patients with chronic kidney disease and hyperuricemia: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2021;12:690557, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.690557>. PMID: 34413775; PMCID: PMC8369347.
107. Chewcharat A, Chen Y, Thongprayoon C, Harrison AM, Mao MA, Cheungpasitporn W. Febuxostat as a renoprotective agent for treatment of hyperuricaemia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intern Med J*. 2021 May;51:752–62, <http://dx.doi.org/10.1111/imj.14814>. PMID: 3214943.
108. Lin TC, Hung LY, Chen YC, Lo WC, Lin CH, Tam KW, et al. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16311, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016311>. PMID: 31335677; PMCID: PMC6709169.
109. Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, et al. Efficacy of febuxostat in hyperuricemic patients with mild-to-moderate chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e0161, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000010161>. PMID: 29595642; PMCID: PMC5895369.
110. Liu X, Zhai T, Ma R, Luo C, Wang H, Liu L. Effects of uric acid-lowering therapy on the progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2018;40:289–97, <http://dx.doi.org/10.1080/0886022X.2018.1456463>. PMID: 29619870; PMCID: PMC6014338.