

HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ¿CUÁNDO Y CON QUÉ TRATAR?

M Goicoechea R García-Marina



PII: S0211-6995(25)00044-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2025.501334>

Reference: NEFRO 501334

To appear in: *NEFROLOGÍA*

Received Date: 28 February 2025

Accepted Date: 4 April 2025

Please cite this article as: Goicoechea M, García-Marina R, HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ¿CUÁNDO Y CON QUÉ TRATAR?, *NEFROLOGÍA* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2025.501334>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Nefrología.

HIPERURICEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ¿CUÁNDO Y CON QUÉ TRATAR?

M.Goicoechea^{1,2,3} y R.García-Marina¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón

³RICORS 2040, Instituto de Salud Carlos III

Autor correspondencia

Marian Goicoechea

Servicio de Nefrología

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

RESUMEN

La hiperuricemia se asocia frecuentemente con gota, enfermedad renal, hipertensión arterial y patología cardiovascular. Todos los pacientes con ERC que presentan un primer episodio de gota deben ser tratados con fármacos hipouricemiantes para conseguir unos niveles basales de AU menor de 6 mg/dl (< 5 mg/dl si presentan tofos). Los fármacos hipouricemiantes de elección en pacientes con ERC son el alopurinol y febuxostat, iniciando siempre el tratamiento con dosis bajas que pueden ir aumentándose progresivamente según 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 de la misma en pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: hiperuricemia, enfermedad renal crónica, alopurinol, febuxostat, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial

TITLE: HYPERURICEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: WHEN AND WHAT TO TREAT?

ABSTRACT

Hyperuricemia is frequently associated with gout, renal disease, arterial hypertension and high cardiovascular disease. All CKD patients with a first episode of gout should be treated with hypouricemic drugs to achieve baseline UA levels of less than 6 mg/dl (< 5 mg/dl if tophi are present). The hypouricemic drugs of choice in patients with CKD 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 CKD.

KEY WORDS: hyperuricemia, chronic kidney disease, allopurinol, febuxostat, cardiovascular disease, arterial hypertension

METABOLISMO Y TRANSPORTE DEL ACIDO ÚRICO

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las purinas que es sintetizado principalmente en hígado e intestino, aunque también lo hace en tejidos periféricos como el músculo, endotelio y riñones. El AU se elimina en sus 2/3 partes por el riñón y una 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 (URAT 1), 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 vuelta a la circulación. La secreción de AU se produce en el segmento S2 del túbulo proximal a través de transportadores como OAT1, 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 dependientes 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 (ver fig1). La reabsorción postsecretora se produce en un sitio más distal del túbulo proximal, con aproximadamente un 10% de ácido úrico excretándose en la orina ¹.

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: artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico a nivel de 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, produciendo inflamación y fibrosis intersticial. 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 cuatro principios básicos independientemente que el paciente tenga o no 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 sólo 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, la presencia de tofos y/o nefrolitiasis. Sin embargo, se debe iniciar tratamiento tras el primer ataque de gota en pacientes con ERC con estadio mayor o igual a dos³.

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, pérdida de peso, no ingerir alcohol (sobre todo cerveza), y la prohibición de 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 ácido úrico 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 dos o tres veces respecto a los pacientes con función renal normal. Además la colchicina se metaboliza por el citocromo P453A, por lo que hay que tener precaución cuando se usan otras drogas como macrólidos (claritromicina), ciclosporina o estatinas. La dosis de colchicina es 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 horas durante 3-5 días. Si el 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: prednisona 20-30 mg durante 3-5 días.

Los fármacos hipouricemiantes disponibles en la actualidad incluyen: a) inhibidores de la xantina-oxidasa (XO) que bloquean el metabolismo de las purinas, b) uricosúricos que actúan sobre la principal causa de hiperuricemia, que es la hipoexcreción y 3) tratamiento con uricasa, 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 se reducen el número de ataques de gota, algunas veces es necesaria la utilización de fármacos

hipouricemiantes durante la misma en pacientes con artropatía gotosa tofácea. Independientemente del fármaco 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) el fármaco hipouricemiante no debe ser retirado ni modificado en 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.

1) Inhibidores de xantino-oxidasa (IXO)

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

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 (SHA), que se caracteriza por rash, eosinofilia, leucocitosis, fiebre, hepatitis, fracaso renal agudo y altas cifras de mortalidad. Sin embargo, con esta estrategia, menos del 50% de sujetos con ERC, alcanzan el objetivo de AU. Estudios⁶ recientes han mostrado que el pico máximo de dosis de alopurinol no se asocia con mayor SHA, mientras que, si 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. Iniciar con la dosis más baja, reduce los números de ataques gota, SHA y otras reacciones alérgicas. La dosis posteriormente, debe ser titulada, aumentando progresivamente 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 de febuxostat, frente a 200-300 mg de 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 estos casos son escasos¹⁰. En relación con los efectos adversos, se han descritos reacciones cutáneas graves e incluso síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que previamente han tenido reacción a alopurinol, por lo que la Agencia Europea y Canadiense del medicamento han publicado un aviso y no se debería utilizar en pacientes que ya han tenido reacciones graves previas^{11,12}. A diferencia del alopurinol, no se ha encontrado asociación con HLAB5801¹³.

El estudio CARES (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities¹⁴, incluyó 6.190 pacientes con gota que fueron randomizados a recibir alopurinol o febuxostat. Los pacientes que recibieron febuxostat no tuvieron más eventos 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 con 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 % elevado abandono por diferentes motivos. Estos resultados originaron un aviso de FDA (<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uric-febuxostat>) y de la AEMPS (https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm) en los que se advierte 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 en relación a los eventos cardiovasculares fatales y no fatales, no habiendo diferencias significativas en los eventos cardiovasculares no fatales en el grupo tratado con febuxostat, y por último, sin un grupo placebo, estos resultados no contestan si el tratamiento con febuxostat aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares fatales, o es que el tratamiento con alopurinol los disminuye. Además, estudios posteriores no avalan estos resultados. Un estudio observacional del registro de MEDICARE¹⁵ en donde 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/2019 se publica el ensayo clínico FREED (Febuxostat for Cerebral an CaRdiorenovascular events PrEvEntion Study) en el que se incluyeron 1070 pacientes ancianos con hipertensión e hiperuricemia randomizados a tratamiento con 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 publican los resultados del estudio FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) en el que se compara el efecto de febuxostat vs alopurinol en la prevención de eventos cardiovasculares, no mostrando ninguno de ellos superioridad sobre el otro fármaco, y una vez más confirmando la seguridad cardiovascular a largo plazo ¹⁷. Por lo tanto, no hay datos suficientes para apoyar la contraindicación de este fármaco, aunque si 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.

2) Uricosúricos

Los uricosúricos aumentan la excreción renal de AU, disminuyendo la uricemia. Los uricosúricos actúan a través de proteínas transportadoras que están implicadas en la reabsorción y/o secreción del AU. Entre estos transportadores se encuentran el URAT1, GLUT9, y transportadores de aniones orgánicos: OAT 1, OAT 3, OAT 4 y OAT10. Actualmente solo la benzbromarona tiene la aprobación de la AEMPS. El probenecid, sulfinpirazona y 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 FDA y 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 y está contraindicado en sujetos con FG menor de 30 y no está recomendado con FG menor de 45 ml/min/1,73 m²²⁰. Fue comercializado y aprobado por la AEMPS retirándose 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.

3) 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 dos semanas durante seis meses. No está aprobada por la EMA que retiró su autorización en 2016, aunque si por la FDA. Como es porcina tiene un alto riesgo de inmunogenicidad y produce reacciones alérgicas infusionales, describiéndose también

casos de insuficiencia cardiaca. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se usa metotrexate asociado a pegloticasa para disminuir la inmunogenicidad y favorecer su eficacia²¹. Puede administrarse en pacientes con cualquier grado de enfermedad renal crónica y también en diálisis ²².

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 20h), a diferencia de la pegloticasa (vida media de unos 7 días).

4) Antagonistas de IL1 β

Los cristales de urato monosódico activan el inflamasoma 3 liberando interleukina 1 β . Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 de acción corta, mejorando los brotes agudos de gota en el 94% de 551 pacientes, de los cuales 53% tenía ERC y el 3% estaban en diálisis. La mayoría de estos pacientes habían sido resistentes al tratamiento con corticoides y colchicina. La anakinra no está aprobada por FDA ni EMA para el tratamiento de los brotes agudos de gota, pero puede ser usado como uso 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-1 β monoclonal de acción prolongada, que reduce el dolor en el ataque agudo de gota y disminuye los brotes. Está aprobado por la FDA y 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.

5) 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 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, estimulando la reabsorción de ácido úrico. 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 atorvastatina que aumentan la excreción fraccional de AU²⁶.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en los análisis posthoc del ensayo clínico DAPA-HF y EMPEROR-reduce se asocian con una disminución de los niveles de AU^{27, 28}

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

A nivel experimental se ha mostrado que la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos a nivel renal que pueden conducir al desarrollo de enfermedad renal crónica de novo no relacionada con el depósito de cristales de urato a nivel del intersticio medular o a acelerar la progresión de una nefropatía existente. Las principales lesiones que produce la hiperuricemia crónica a nivel renal son glomeruloesclerosis, arteriopatía y fibrosis intersticial²⁹. El mecanismo de lesión 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 hiperuricemia y aumento de la incidencia de enfermedad renal crónica en población general (tabla 2). Estos resultados se han confirmado en población diabética^{31,32,33,34}, 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 (tabla 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 juega 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/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 y cols³⁶ demuestran en 59 sujetos sanos, que el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática aumenta el FG. Talaat y cols³⁷, en 52 pacientes con ERC estadio 3 y 4, muestran que la retirada de alopurinol empeora la hipertensión arterial y la función renal. Siu y cols³⁸, randomizan 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 y cols tratan a 53 pacientes con ERC estadio 3 e hipertrofia ventricular izquierda con 300 mg/día de alopurinol, mejorando la función endotelial y la HVI³⁹. Goicoechea y cols realizaron un estudio en 113 pacientes con ERC⁴⁰ randomizados 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 riesgo de hospitalización, riesgo de eventos cardiovasculares en un 71% y redujo la progresión de la enfermedad renal a los dos años. En un análisis posthoc con un tiempo de seguimiento medio de 84 meses, el tratamiento con alopurinol redujo los eventos renales en un 68% y los cardiovasculares en un 57%⁴¹. Posteriormente, Kanbay y cols ⁴²realizan un estudio en 105 sujetos: 72 hiperuricémicos y 33 sujetos grupo control normouricémicos con función renal normal. Los 72 pacientes hiperuricémicos fueron randomizados 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 función endotelial ($p=0,003$), del filtrado glomerular estimado ($p=0,001$) y la presión arterial sistólica ($p=0,001$). Shi y cols⁴³ en un estudio abierto randomizado y controlado, evalúan el tratamiento con alopurinol en 40 pacientes con nefropatía IgA, no encontrando un efecto sobre la proteinuria ni sobre la función renal, aunque si mejoró significativamente la presión arterial.

En junio/2020, en el NEJM, se publican dos ensayos clínicos randomizados sobre el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con ERC estadio 3 y 4 (ensayo CKD-FIX)⁴⁴ y en pacientes diabéticos tipo 1 con albuminuria (ensayo PERL)⁴⁵. En ambas poblaciones, el tratamiento con alopurinol no ofreció beneficios sobre la función renal. Dos consideraciones sobre estos dos ensayos: 1) en el CKD-FIX se incluyeron 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 era menor, 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 de un 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 inhibidores de xantino-oxidasa se debe a su efecto antioxidante o efecto endotelial y que población se beneficiaría más de una reducción de AU: estadios iniciales de ERC, 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 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 enfermedad renal crónica, 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 xantino-oxidasa, sin embargo, los dos grandes ensayos clínicos randomizados 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 puede ofrecer protección renal. Así, en un estudio experimental realizado en ratas 5/6 nefrectomizadas normo e hiperuricémicas, el febuxostat protege del daño renal, y previene proteinuria, conservando la morfología de los vasos y la presión glomerular, por lo tanto, previene la progresión de la ERC independientemente del efecto 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 sufrieron una caída menor del filtrado glomerular a lo largo del seguimiento. El ensayo clínico FEATHER⁴⁸ incluyó 467 pacientes japoneses con ERC estadio 3 e hiperuricemia asintomática que fueron randomizados 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 FG_e en el grupo placebo de $(-0,47 \pm 4,48 \text{ ml/min/1,73 m}^2)$ vs $(0,23 \pm 5,26 \text{ ml/min/1,73 m}^2)$ en el grupo febuxostat. Sin embargo, el febuxostat si fue beneficioso en el grupo de pacientes sin proteinuria y con niveles menores de creatinina, sugiriendo 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 de 2 años y en un grupo de pacientes con muy poca progresión de enfermedad renal, ya que la caída de FG_e 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 eventos renales y progresión de la ERC. El metaanálisis incluyó 16 estudios que trataron pacientes con hiperuricemia asintomática y/o gota con febuxostat y compararon con placebo/alopurinol, demostrando una reducción significativa en eventos renales (duplicación de creatinina y/o entrada en terapia renal sustitutiva): HR 0.56, 95% CI 0.37–0.84, $p=0.006$ y una leve disminución en la caída de filtrado glomerular $(0,90 \text{ ml/min/1.73 m}^2)$ y en la albuminuria⁴⁹. Al igual que con alopurinol en la actualidad no hay evidencias suficientes para sugerir 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 eventos renales robustos. Estos datos junto con los tres ensayos clínicos publicados con resultados negativos no avalan el tratamiento con drogas 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 posthoc 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 podrían sugerir que al igual que en las articulaciones, los depósitos de cristales de urato monosódico a nivel renal serían los responsables de la progresión de la enfermedad renal. Es probable que el foco de la asociación causal entre hiperuricemia y progresión renal no se debería centrar en pacientes con hiperuricemia asintomática y si en la población con gota⁵¹.

Conceptos clave:

- La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de HTA, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica en población general.
- En el tratamiento agudo de la gota los antiinflamatorios no esteroideos están contraindicados y la colchicina hay que usarla con precaución, siendo el tratamiento más efectivo el uso de dosis bajas de corticoides 20-30 mg durante 3-5 días.
- Se debe tratar de forma crónica a todos los pacientes con gota y ERC con el objetivo de conseguir niveles de AU 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 niveles de úrico hasta que se consiga el objetivo.

-Actualmente, con los ensayos clínicos publicados, no existen evidencias para tratar la

Fármacos Hipouricemiantes	Clase	Dosis	Recomendaciones en pacientes con ERC (estadio 3-5)	Recomendaciones estadio 5-Diálisis
Alopurinol	Inhibidor XO	Inicio 50-100 mg/d Maxima: 800 mg/d	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 postdiálisis DP: Inicio 50 mg/d
Febuxostat	Inhibidor XO	Inicio: 40 mg/d Maxima: 120 mg/d	Datos insuficientes en pacientes con FG< 30 ml/min ^b	Datos insuficientes
Benzbromarona	Uricosúrico	Inicio 25-50 mg/d Maxima: 200 mg/d	Contraindicado si FG< 20 ml/min	Contraindicado
Lesinurad (actualmente ha perdido la autorización en la AEMPS)	Uricosúrico	Inicio 200 mg/d junto iXO Maxima:200 mg/d	Contraindicado si FG< 45 ml/min	Contraindicado

hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC y mejorar su pronóstico renal y cardiovascular.

Tabla 1: Fármacos hipouricemiantes y dosis recomendada en pacientes renales

Nota: XO xantino-oxidasa, iXO inhibidor de xantina-oxidasa. HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal

Tabla 2: Hiperuricemia y riesgo de enfermedad renal

Autor	Año	Participantes	Principales hallazgos
Tomita y cols ⁵²	2000	49413 hombres japoneses	AU > 8,5 mg/dl aumenta el riesgo de ERC en 8 veces
Iseki y cols ⁵³	2004	48177, Okinawa General Health	AU> 7 mg/dl aumenta 4,0 riesgo en hombres y >6, aumenta 8,0 el riesgo en mujeres
Chonchol y cols ⁵⁴	2007	5808, Cardiovascular Health Study	AU asociado con ERC prevalente pero débilmente asociado con ERC incidente
Obermayr y cols ⁵⁵	2008	21457 Vienna Health Screening Project	Úrico> 7 mg/dl aumenta 1,74 riesgo de ERC en hombres y 3,12 en mujeres
Chen y cols ⁵⁶	2009	5722, Taipei University Hospital	Úrico asociado con prevalencia de ERC
Weiner y cols ⁵⁷	2008	13338 ARIC más CHS	Aumento de 1 mg/dl de úrico, aumenta 7-11% riesgo de ERC
See y cols ⁵⁸	2009	28745 Chang Gung University	Úrico< 7,7 en hombres y > 6,6 mg/dl en mujeres asociado con ER prevalente
Madero y cols ⁵⁹	2009	840, MDRD	ERC estadio 3 y 4: el úrico se correlaciona con mortalidad pero no con disminución de FG.
Hsu y cols ⁶⁰	2009	177570, USRDS	Mayores niveles de úrico, aumenta 2,14 riesgo de ERC a los 25 años
Cain y cols ⁶¹	2010	49295, Los Apalaches	Úrico> 5,5 mujeres y > 7,1 hombres, aumenta el riesgo de ERC en 4,67
Bellomo y cols ⁶²	2010	900 sujetos sanos	Aumento de 1 mg/dl aumenta un 23% riesgo caída de FG.
Juraschek y cols ⁶³	2013	15132 NHANES	La hiperuricemia se asocia a albuminuria y disminución del FG. con o sin depósitos está relacionada
Oh CM y cols ⁶⁴	2013	1704 sujetos sanos coreanos	Niveles de AU elevado aumentan el riesgo de albuminuria a los 5 años.
De Cosmo y cols ⁶⁵	2015	20142 sujetos con DM tipo 2 sin ERC establecida	El descenso de eGFR se incrementa en paralelo con los quintiles de AU en sangre
Rodenbach y cols ⁶⁶	2015	627 niños y adolescentes	AU<5.5 mg/d tuvieron un riesgo de descenso de FGe 0.62 (0.45-0.85 IC 95%)
Zhou y cols ⁶⁷	2019	10677 pacientes con función renal normal	Nv elevados de AU se asocian 3.29 a mayor riesgo de caída del eGFR
Oliveira y cols ⁶⁸	2020	7023 cohorte brasileña	Los niveles de AU tienen una asociación inversa con el FGe.
Han y cols ⁶⁹	2023	1326 adultos con DM tipo 2	El aumento de AU se asocia a mayor riesgo de deterioro de función renal.

Kawasoe y cols ⁷⁰	2024	227672	Los niveles de hipo/hiperuricemia están relacionadas con eGFR reducidos mostrando una asociación con curva J.
Ding y cols ⁷¹	2024	308509 AMORIS	La hiperuricemia en eGFR <30 se asocia con un 2.58 mayor riesgo de FA

Nota: ARIC: Atherosclerosis Risk Communities, CHS: Cardiovascular Health Study, FG: filtrado glomerular, ERC: Enfermedad renal crónica.

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

ESTUDIO	Nº pacientes	RR HTA	IC (95%)
Bombelli 2014 ⁷²	2045	1.29 ambulatoria 1.34 AMPA a los 16 años	1.05-1.57 1.06-1.7
Huang y cols 2015 ⁷³	608	2.02 a los 2 años	1.94-3.92
Cui LF y cols 2017 ⁷⁴	39233	1.24 en hombres 1.13 en mujeres a los 4 años	1.06-1.45 1.05-1.22
Kuwabara M y cols 2017 ⁷⁵	5899	2.05 a los 5 años	1.51-2.79
Kuwabara M y cols 2017 ⁷⁶	9721	1.36 a los 5 años	1.13-1.67
Tomiyama y cols 2018 ⁷⁷	3274	1.38 a los 8 años	1.27-1.50
Kim W y cols 2020 ⁷⁸	29088	HR 1.44 mujeres a los 3.8 años	P<0.001
Lin YK y cols 2020 ⁷⁹	6738 hombres y 766 mujeres	HR: 2.92 mujeres HR: 1.54 hombres	1.37-6.95 mujeres 1.37-1.72 hombres
Liu CW y cols 2021 ⁸⁰	10537	1.167 a los 1 año	1.061-1.284
Wang C y cols 2023 ⁸¹	31395	HR 1.09 a los 2.9 años	1.08-1.1
Zhu J 2024 ⁸²	1516	1.44 a los 5 años	1.05-1.98

Tabla 4: Asociación entre hiperuricemia y riesgo cardiovascular en población general.

ESTUDIO	RR Eventos CV	IC (95%)
Culleton y cols (Frammingham) ⁸³	0,91	0,83-0,99
Fang y cols (NHANES I) ⁸⁴	1,17	1,06-1,28
Hoiegggen y cols (LIFE) ⁸⁵	1,01	1,01-1,02
Hozawa y cols (ARIC) ⁸⁶	1,49	1,00-2,23
Bos y cols (Rotterdam) ⁸⁷	1,68	1,24-2,23
Krishnan y cols (MRFIT) ⁸⁸	1,11	1,08-1,11
Strasak y col (Estudio Austriaco) ⁸⁹	1,51	1,03-2,22
Ranjith y cols (Sudáfrica) ⁹⁰	1,7	1-2.8
Bombelli (PAMELA) ⁹¹	1.57	1.39-1.78
Chen Y (NHANES) ⁹²	1.86	1.24-1.81
Hussain y cols (Pakistan) ⁹³	1.78 3er cuartil, 2,38 4º cuartil	(1.28-1.48) (1.72-3.27)
Del Pinto y cols (URRAH) ⁹⁴	Mortalidad CV 2.08	1.46-2.97
Zuo y cols (metaanálisis) ⁹⁵	Mortalidad CV 1.14	1.06-1.23
Lian y cols ⁹⁶	calcificación coronarias 1.48	1.23-1.79
Wang L y cols ⁹⁷	1.16	1.06-1.27

Nota: NHANES (encuesta nacional de examen de salud y nutrición), MRFIT (Multiple Risk intervention factor trial), ARIC (Atherosclerosis Risk communities), LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), URRH: Uric Acid Right for

Heart Health, PAMELA: Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni, CV: Cardiovascular.

TABLA 5: Metaanálisis publicados en los últimos años sobre el efecto de diferentes drogas hipouricemiantes en la función renal.

Año	Estadio ERC	Pacientes	Fármacos	End-point	Conclusión	Seguimiento (meses)	Referencia
2024	G2-G4	2516	FBX	FGe	A favor FBX	3-12	Yang y cols ⁴⁹
2023	G2-G5	1521	AL/FBX	FGe	A favor tto	3-36	Liu y cols
2022	G1-G5	447	AL/FBX/BZB	FGe	A favor AL	>6	Tien y cols ⁹⁸
2022	G1-G4	722	AL	FGe y CAC	No impacto	21-38	Wu y cols ⁹⁹
2022	G2-G5	1249	ALL/FBX/TPX	FGe	No impacto	5-84	Yu y cols ¹⁰⁰
2022	Varios	866	AL	Proteinuria	Disminuye	2-36	Luo y cols ¹⁰¹
2022	G2-G4	1469	AL/FBX	FGe	No impacto	4-27	Liang y cols ¹⁰²
2022	G1-G4	3095	AL/FBX	FGe	Aumento	4-36	Zheng y cols ¹⁰³
2022	G2-G4	1480	ALL/FBX/TPX	FGe y CAC	A favor TPX	3-24	Tsukamoto y cols ¹⁰⁴
2022	Varios	3209	ALL y FBX	FGe	Reducción	0.5-84	Sapankaew y cols ¹⁰⁵
2021	G2-G4	1943	ALL/FBX/BZB	FGe proteinuria	NS NS	3-27	Liu y cols ¹⁰⁶
2021	Varios	5439	ALL/FBX/BZB/TPX	FGe proteinuria	A favor tto	>12	Sharma y cols
2021	Varios	2141	FBX	FGe	Aumenta	6	Chewcharat y cols ¹⁰⁷
2019	G2-G5	1317	FBX	FGe	Aumenta	1-25	Lin y cols ¹⁰⁸
2018	G2-G4	437	FBX	FGe	Aumenta	3-48	Zeng y cols ¹⁰⁹
2018	G1-G4	832	ALL/FBX	FGe	A favor tto	4-24	Liu y cols ¹¹⁰

Nota: FBX: febuxostat, AL: Alopurinol, BZB: benzbromarona, TPX: topiroxostat (droga hipouricemiente solo comercializada en Japón), tto: cualquier tratamiento hipouricemiente.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Preitner F, Bonny O, Laverriere 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(36):15501-15506.

² Hediger M, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. Physiology 2005, 20: 125-133

- ³ 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 Jun;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180. Epub 2020 May 11. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1187. doi: 10.1002/acr.24401. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar;73(3):458. doi:10.1002/acr.24566. PMID: 32391934; PMCID: PMC10563586.
- ⁴ Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-451.
- ⁵ 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.
- ⁶ Vargas-Santos AB and Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017, 70: 422-439
- ⁷ 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;63:412-421.
- ⁸ Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:235-242.
- ⁹ Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-2461
- ¹⁰ Saag KG, Whelton A, Becker MA, Mac-Donald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2035-2043.
- ¹¹ Health Canada. Summary safety review-ULORIC (febuxostat)- assessing a possible risk of drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric3-eng.php>. Accessed August 4, 2016.
- ¹² European Medicines Agency. Adenuric: EPAR product information(last updated: February 5,2016). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf.
- ¹³ 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;48:251-255.
- ¹⁴ White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.
- ¹⁵ Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J* 2019 Jun 7;40(22):1778-1786
- ¹⁶ Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, Kang EH, Liu J, Neogi T, Kim SC. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. *Circulation* 2018; 138(11):1116-1126.
- ¹⁷ 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, 396:1745-1757
- ¹⁸ Health Canada. Summary safety review -ULORIC(febuxostat) - assessing the potential risk of heart failure. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric2-eng.php>. Accessed August 4, 2016.
- ¹⁹ Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(11):CD010457.
- ²⁰ Sanchez-Niño, MD, Zheng-Lin B, Valiño-Rivas L, Sanz AB, Ramos AM, Luño J, Goicoechea M, Ortiz A. Lesinurad: what the nephrologist should know. *Clin Kidney J*. 2017 Oct;10(5):679-687. doi: 10.1093/ckj/sfx036.
- ²¹ Botson JK, Saag K, Peterson J, 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.
- ²² Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, 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: 711-720
- ²³ Johnson 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.

- ²⁴ Schlesinger N, Mysler E, Lin HY, 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;70:1264–1271
- ²⁵ 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-Almendaro 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
- ²⁶ Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J* 2004; 148:635–640
- ²⁷ 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; 43:3435–3446
- ²⁸ 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; 24:1066–1076
- ²⁹ 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, 67:237-247.
- ³⁰ 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 Jun;71(6):851-865. doi: 10.1053
- ³¹ Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, Warram JH, is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *CLIN JASN* 2008, 3:706-713.
- ³² Ficociello L, Rosolowsky ET, Niewczas 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: 1337-1343.
- ³³ 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, 58:1668-1671
- ³⁴ 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
- ³⁵ Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M, Klassen DK, Weir MR. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010, 89 (5): 573-579.
- ³⁶ Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, Uz E, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A: 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.
- ³⁷ 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. doi: 10.1159/000105142. Epub 2007 Jul 4. PMID: 17622758.
- ³⁸ Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006, 47:51-59
- ³⁹ Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, Struthers AD. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22: 1382-1389.
- ⁴⁰ Goicoechea M, Garcia-Vinuesa MS, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Effect of allopurinol in chronic kidney disease (CKD) progression and cardiovascular risk. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2010;5: 1388-1393.
- ⁴¹ 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(4):543-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.11.016. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25595565

- ⁴² 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, 6:1887-1994.
- ⁴³ Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2011;35(3):153-160.
- ⁴⁴ Badve SV, Pascoe EM, Tikun 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 Jun 25;382(26):2504-2513. doi: 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 Jun 25;382(26):2493-2503. doi: 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, Gunawardhara 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 Dec;72(6):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(1):2332956. doi: 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(3):521-529. doi: 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 Mar;107(3):394-396. doi: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;10:403-409.
- 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, 44:642-650
- 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, 50:239-247.
- 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;19:2407-2413
- 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(1):66-71.
- ⁵⁷ Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Uric acid and incident kidney disease in the community. *JASN* 2008;19:1204-1211
- ⁵⁸ See LC, Kuo CF, Chuang FH, Li HY, Chen YM, Chen HW, Yu KH. Serum uric acid is independently associated with metabolic syndrome in subjects with and without a low estimated glomerular filtration rate. *J Rheumatol.* 2009 Aug;36(8):1691-8
- ⁵⁹ Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V: 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, 168:342-350.
- 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: 3593-3599.
- 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. *AJKD* 2010, 2: 264-272.

- 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; 42:551–561. 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 Jan;44(1):4-12. doi: 10.1111/eci.12180. Epub 2013 Oct 24. PMID: 24111493.
- ⁶⁵ De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Ceriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Feig D, Johnson RJ, Pontremoli R; AMD-Annals Study Group. Serum Uric Acid and Risk of CKD in Type 2 Diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Nov 6;10(11):1921-9. doi: 10.2215/CJN.03140315. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26342044; PMCID: PMC4633786.
- ⁶⁶ Rodenbach KE, Schneider MF, Furth SL, Moxey-Mims MM, Mitsnefes MM, Weaver DJ, Warady BA, Schwartz GJ. Hyperuricemia and Progression of CKD in Children and Adolescents: The Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):984-92. doi: 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, Chen N. 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(7):871-879. doi: 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(8):1289-1298. doi: 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 Sep 5;16:2695-2703. doi: 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 Jun 1;63(11):1539-1548. doi: 10.2169/internalmedicine.2474-23. Epub 2023 Oct 20. PMID: 37866917; PMCID: PMC11189714.
- 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 Oct 22;24(1):581. doi: 10.1186/s12872-024-04236-9. PMID: 39438792; PMCID: PMC11494868
- ⁷² Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens*. 2014 Jun;32(6):1237-44. doi: 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(6):498-504. doi: 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(5):1103-1110. doi: 10.1007/s10067-017-3548-2. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28176036.
- ⁷⁵ Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, Nakagawa T, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A et al. Asymptomatic Hyperuricemia Without Comorbidities Predicts Cardiometabolic Diseases: Five-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension*. 2017 Jun;69(6):1036-1044. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08998. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28396536; PMCID: PMC5426964.

- ⁷⁶ Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, Niwa K, Roncal-Jimenez 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(11):1997-2008. doi: 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 Sep;72(3):739-745. doi: 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 Apr 9;31(4):1200-1208. doi: 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, Su FY, Kwon Y, Hoshide S, Lin GM. Sex-specific association of hyperuricemia with cardiometabolic abnormalities in a military cohort: The CHIEF study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(12):e19535. doi: 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 Apr 9;31(4):1209-1218. doi: 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(8):e20220241. doi: 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 Oct 18;82(1):185. doi: 10.1186/s13690-024-01421-2. PMID: 39425172; PMCID: PMC11488360
- ⁸³ Culleton 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 Jul 6;131(1):7-13. doi: 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(18):2404-10. doi: 10.1001/jama.283.18.2404. PMID: 10815083.
- ⁸⁵ Høieggen 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 Mar;65(3):1041-9. doi: 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 Aug;187(2):401-7. doi: 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 Jun;37(6):1503-7. doi: 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 May 26;168(10):1104-10. doi: 10.1001/archinte.168.10.1104. PMID: 18504339.
- ⁸⁹ Strasak 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 Feb;54(2):273-84. doi: 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(1):18-25. doi: 10.1089/met.2016.0032. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27937806.

- ⁹¹Bombelli 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 Jun;32(6):1237-44. doi: 10.1097/HJH.000000000000161. PMID: 24675682.
- ⁹²Chen Y, Chen Y, Lin W, Fu L, Liu H, Pu S, Chen H, Yi H, Xue Y. Impact of hyperuricemia and chronic kidney disease on the prevalence and mortality of cardiovascular disease in cancer survivors. *Cancer Med*. 2024 May;13(9):e7180. doi: 10.1002/cam4.7180. PMID: 38686569; PMCID: PMC11058684.
- ⁹³Hussain M, Ghori 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 Oct 10;24(1):546. doi: 10.1186/s12872-024-04055-y. PMID: 39385070; PMCID: PMC11465846.
- ⁹⁴Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAH study. *Panminerva Med*. 2021 Dec;63(4):416-423. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04357-3. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33765764.
- ⁹⁵Zuo 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(1):207. doi: 10.1186/s12872-016-0379-z. PMID: 27793095; PMCID: PMC5084405.
- ⁹⁶Liang L, Hou X, Baine KR, Zhang Y, Tymchak W, Qi Z, Li W, Banh HL. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2019 Nov;42(11):1079-1086. doi: 10.1002/clc.23266. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31571239; PMCID: PMC6837029.
- ⁹⁷Wang 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 Feb 10;45(2):192-199. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20230725-00037. PMID: 38413056.
- ⁹⁸Tien 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 Jan-Feb;35(1):140-151. doi:10.3122/jabfm.2022.01.210273. PMID: 3503941
- ⁹⁹Wu B, Chen L, Xu Y, Duan Q, Zheng Z, Zheng Z, He D. 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(5):291-299. doi:10.1159/000522248. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35130544.
- ¹⁰⁰Yu 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 May;44(5):723-735.e6. doi:10.1016/j.clinthera.2022.03.014. Epub 2022 May 22. PMID: 35610080.
- ¹⁰¹Luo Y, Song Q, Li J, Fu S, Yu W, Shao X, Li J, Huang Y, Chen J, Tang Y. 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 Feb 23;25(1):63. doi: 10.1186/s12882-024-03491-4. PMID: 38395818; PMCID: PMC10893702
- ¹⁰²Liang 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 Mar 17;13:798150. doi:10.3389/fphar.2022.798150. PMID: 35370725; PMCID: PMC8968869.
- ¹⁰³Zheng Q, Keliang W, Hongtao Q, Xiaosheng L. Genetic Association Between *SLC22A12* Variants and Susceptibility to Hyperuricemia: A Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2022 Feb;26(2):81-95. doi: 10.1089/gtmb.2021.0175. Erratum in: *Genet Test Mol Biomarkers*. 2022 Apr;26(4):249. doi:10.1089/gtmb.2021.0175. corrigendum. PMID: 35225677
- ¹⁰⁴Tsukamoto 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(3):911-919. doi:10.1007/s10067-021-05956-5. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34642880.
- ¹⁰⁵Tsukamoto 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(3):911-919. doi: 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 Aug 3;12:690557. doi: 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(5):752-762. doi: 10.1111/imj.14814. PMID: 3214943

¹⁰⁸ Lin TC, Hung LY, Chen YC, Lo WC, Lin CH, Tam KW, Wu MY. Effects of febuxostat on renal function in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(29):e16311. doi: 10.1097/MD.00000000000016311. PMID: 31335677; PMCID: PMC6709169.

¹⁰⁹ Zeng XX, Tang Y, Hu K, Zhou X, Wang J, Zhu L, Liu J, Xu J. 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 Mar;97(13):e0161. doi: 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 Nov;40(1):289-297. doi: 10.1080/0886022X.2018.1456463. PMID: 29619870; PMCID: PMC6014338.

Figuras:

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

