

**ARTÍCULO DE REVISIÓN****HIPERURICEMIA, ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y TRASPLANTE RENAL (PARTE II)***HYPERURICEMIA, CHRONIC KIDNEY DISEASE AND KIDNEY TRANSPLANT (PART II)*

Liliana Miriam Obregón (1), Carlos Cobeñas (2), Carlos Diaz (3), Gabriela Greco (4), Rosana Groppa (5), Nora Imperiali (5), Hugo Sergio Petrone (1), Gervasio Soler Pujol (3), Marcelo Fabián Taylor (1), Alicia Ester Elbert (6)

1) Servicio de Trasplante Renal. CRAI Sur-HIGA Gral. San Martín, La Plata, Buenos Aires

2) Servicio de Nefrología, Hospital de Niños "Sup. Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires

3) Servicio de Nefrología, CEMIC, Buenos Aires

4) Programa de Abordaje Integral de la Enfermedad Renal Crónica (PAIERC), INCUCAI, Buenos Aires

5) Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires

6) Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Buenos Aires

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (1) Pág 48-53

**RESUMEN**

La hiperuricemia post trasplante ha sido definida con valores iguales a la población general, en su prevalencia pueden alcanzar un 80% en los que ha recibido un trasplante renal, un 5-25% desarrolla crisis gotosas. La edad avanzada al momento del implante, la historia de hiperuricemia o gota, la obesidad, el tratamiento con anticalcineurínicos, el uso de diuréticos y el bajo filtrado glomerular son algunos de los factores implicados en su desarrollo. La hiperuricemia se han relacionado con disminución de la vasodilatación mediada por óxido nítrico y la proliferación del músculo liso vascular a través de efectos proinflamatorios y profibróticos (mediados por células T, macrófagos, PDGF, TGF  $\beta$ , entre otros). Estos efectos se han asociado a su vez con hipertensión arterial, afecciones cardiovasculares y progresión del daño renal (relacionado con fibrosis túbulo intersticial, arterioesclerosis de la aferente, atrofia tubular), factores que conllevan a una reducción en la supervivencia del injerto como del paciente. La indicación de tratamiento de la hiperuricemia asintomática en esta población es aún objeto de debate, tanto respecto de

la indicación en sí como del tipo de fármaco a utilizar, a diferencia de lo que ocurre en litiasis, tofos o artritis donde se debe encarar el tratamiento, jerarquizando la interacción con las drogas propias del trasplante. Se debe considerar que la mayoría de la información disponible se desprende del análisis sobre población general por lo que se requieren estudios de este grupo poblacional en particular.

**ABSTRACT**

Post-transplant hyperuricemia has been defined with equal values to the ones of general population, its prevalence can reach 80% in those who have received a kidney transplant, and 5 to 25% can develop gout crisis. Advanced age at implant, history of hyperuricemia or gout, obesity, treatment with calcineurin inhibitors, use of diuretics and low glomerular filtration rate are some of the factors involved in its development. Hyperuricemia has been linked to decreased nitric oxide mediated vasodilation and proliferation of vascular smooth muscle through proinflammatory and profibrotic effects (me-

diated by T cells, macrophages, PDGF, TGF  $\beta$  among others). These effects have been associated, in turn, with hypertension, cardiovascular disease and renal damage progression (related tubulointerstitial fibrosis, arteriosclerosis of afferent tubular atrophy) factors that lead to a reduction in graft and patient survival. Indication for asymptomatic hyperuricemia treatment in this population is still under debate, both in terms of the indication in itself and the type of drug used, unlike what happens in stones, arthritis, or tophi where they must face treatment must be addressed, prioritizing the interaction with the drugs used in transplantation. It must be considered that most of the available information comes from the analysis of general population, therefore studies on this population group are particularly required.

### **Hiperuricemia y enfermedad renal estadio (3-4-5)**

La asociación entre enfermedad renal (ER) e hiperuricemia (HU) es conocida desde hace varias décadas. Numerosos estudios se han llevado a cabo buscando esclarecer la relación entre el ácido úrico (AU) y diversos escenarios clínicos como en hipertensión arterial (HTA), síndrome metabólico (SM) y eventos cardiovasculares<sup>1</sup>.

El AU, compuesto orgánico formado por carbón, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre y primates superiores. Las dos terceras partes son eliminadas por el riñón, el resto es eliminado por el tracto gastrointestinal<sup>2-3</sup>.

El manejo renal del AU es complejo comprende la filtración glomerular, la reabsorción tubular proximal de la casi totalidad de la carga filtrada, principalmente a través del transportador aniónico<sup>4</sup>, este paso va seguido de una secreción tubular<sup>5</sup> del 50% de lo reabsorbido, el proceso culmina con la reabsorción post secreción, resultando así en una eliminación urinaria diaria de aproximadamente 8 a 12% del AU filtrado. El AU es poco soluble, por lo que es necesario para ser transportado a través de las membranas la presencia de transportadores de ácidos orgánicos. El transportador de Uratos 1 (URAT1), localizado en la membrana apical de las células tubulares del túbulo contorneado proximal, esta principalmente involucrado en la reabsor-

ción, mientras que dos miembros de la familia de transportadores de ácidos orgánicos (OAT1 y OAT2) están relacionados a la secreción<sup>6</sup>.

La caída del filtrado glomerular juega un papel significativo en la HU asociada con deterioro de la función renal. A pesar de que la HU es un hallazgo invariable en enfermedad renal crónica (ERC), existe una pobre correlación entre las concentraciones de creatinina, urea y AU. Esto sucede, debido al aumento de la tasa de excreción de AU por unidad de filtración glomerular, en presencia de progresivo deterioro funcional (filtrado glomerular de <10 ml/min)<sup>7</sup>. La depuración extra-renal contribuye aún más a la pobre correlación entre la creatinina sérica y los niveles de urato, dado que cuando el daño renal progresa a estadios más avanzados, las concentraciones de urato tienden a estabilizarse a un nivel no mayor de 12 a 13 mg/dl, porque cantidades crecientes de AU son excretadas por el tracto gastrointestinal.

Sabemos que la ERC constituye un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y mortalidad, a la vez la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en sujetos con ERC<sup>8</sup>.

La HU se ha asociado a HTA. La HTA esencial puede existir bajo dos formas o estadios<sup>9</sup>. El primero es el más comúnmente observado en la HTA temprana o "borderline" y se caracteriza arteriolas renales normales o arterioloesclerosis mínima, filtrado glomerular normal o ligeramente disminuido y ausencia de sensibilidad a la sal. La auto-regulación renal se encuentra conservada y previene de la transmisión de la presión sistémica al glomérulo. Este grupo tiene un riesgo mínimo de progresión de la ER. El segundo estadio que se caracteriza por sensibilidad la sal, existe una significativa enfermedad arteriolar renal generalmente asociada a HTA severa, reducción de la masa nefronal e HU. En este contexto la autorregulación renal se ha perdido y la progresión de la ER ocurre mucho más rápidamente<sup>10</sup>. Los grupos con más riesgo de progresión son los pacientes de raza negra<sup>11</sup>, con obesidad severa o SM<sup>12</sup>, con gota o HU<sup>13</sup>, con intoxicación crónica por plomo<sup>14</sup> o con uso crónico de diuréticos<sup>15</sup> todos tienen en común niveles de AU relativamente elevados sugiriendo un mecanismo fisiopatológico común. El AU

podría jugar un rol clave en iniciar la lesión arteriolar renal en estos pacientes y el consiguiente riesgo de progresión de la ER<sup>9</sup>. Hay también evidencia de que la HU puede potenciar el efecto vasoconstrictor renal de la angiotensina II que podría estar mediado por un aumento de los receptores de angiotensina I en el músculo liso vascular<sup>16</sup>.

La HU también se asocia a enfermedad coronaria y ERC<sup>17-18</sup> y se ha correlacionado con el SM<sup>19</sup>.

Sin embargo existe algunas controversias pues hay estudios que no hallaron esta correlación, por ejemplo en un estudio con pacientes con nefropatía IgA la HU no se asoció con mayor progresión de ERC cuando se ajustaba para otras variables<sup>20</sup> por otro lado los niveles de AU si se correlacionaron con cambios histopatológicos crónicos túbulo-intersticiales<sup>21</sup>.

Los datos del estudio MDRD tampoco muestran una asociación entre aumento de AU y progresión de la ERC<sup>22</sup>.

En un sub análisis del estudio ARIC se observó en la población sin ERC una asociación de la HU con insulinoresistencia y mortalidad<sup>1</sup>, la presencia de la ERC atenuó la asociación entre AU y mortalidad<sup>23</sup>.

Por otro lado datos del estudio MDRD sugiere que el incremento de 1mg/dl de AU se asocia con un aumento del riesgo en mortalidad para cualquier causa (17%) y en especial por causa cardiovascular (16%). Otras observaciones semejantes fueron mencionadas por otros autores. Suliman y colab<sup>24</sup> en un estudio en 298 pacientes incidentes en estadio 5 de ERC seguidos durante un tiempo medio de 6 años, encontraron que los niveles elevados de AU aumentaban la mortalidad global y cardiovascular. En otro estudio epidemiológico realizado en 148.217 sujetos con filtrado medio de 84 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y 6% de sujetos con ERC estadios 3-5 hallaron que la uricemia >7 mg/dL se asoció independientemente a riesgo cardiovascular y que dicha asociación era mayor con niveles más bajos de filtrado<sup>25</sup>.

Talaat y colab<sup>26</sup>, en 52 pacientes con ERC estadios 3 y 4, muestran que la suspensión de allopurinol empeora la HTA y la función renal. Siu y colab aleatorizan a 54 pacientes con ERC en estadios 3 y 4 para recibir allopurinol en dosis de 100 a 300 mg/día durante 12 meses o a se-

guir con su terapia habitual. El tratamiento con allopurinol retrasó la progresión de la ER<sup>27</sup>. Kao y colab trataron a 53 pacientes con ERC estadio 3 e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con 300 mg/día de allopurinol, mejorando la función endotelial y la HVI<sup>28</sup>.

Un grupo de Madrid estudió a 113 pacientes con ERC a continuar con su medicación habitual o a recibir tratamiento con 100 mg/día de allopurinol. A dos años de seguimiento encontraron que el allopurinol disminuía los marcadores inflamatorios, el riesgo de hospitalización y el riesgo de eventos cardiovasculares en un 71%. Respecto del comportamiento del filtrado glomerular, se observó que los pacientes tratados presentaron un aumento de 1,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> comparados con una caída del mismo de -3,39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el grupo sin allopurinol (p = 0,018). Allopurinol redujo en un 47% la progresión de ERC, definida como una caída de filtrado glomerular mayor de 0,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/mes<sup>29</sup>.

En el estudio de extensión FOCUS<sup>30</sup>, 116 pacientes tratados con febuxostat fueron seguidos durante 5 años; los pacientes con una reducción de AU a valores menores de 6 mg/dl fueron los que sufrieron

una caída menor del filtrado glomerular a lo largo del seguimiento. La reducción de 1 mg/dl de AU supuso una mejoría del filtrado glomerular en 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

En un análisis post-hoc del estudio RENAL<sup>31</sup>, en pacientes con diabetes tipo 2, que incluyó a 1232 pacientes, se ha determinado la relación entre la modificación de los niveles de AU a los 6 meses y la aparición de un evento renal, definido como el aumento de creatinina en un 50% o como la progresión a diálisis. Los autores concluyen que: el tratamiento con losartan disminuye los niveles de AU; la reducción de 0,5 mg/dl de AU se asocia con una disminución de riesgo de evento renal en un 6% durante los primeros seis meses, y esta disminución del AU explica aproximadamente una quinta parte (20%) del efecto reno protector que se observa con el losartan.

Otro agente como el Sevelamer, que es capaz de adsorber iones de urato in vitro<sup>32</sup> y de reducir los niveles de AU tanto en pacientes en hemodiálisis<sup>33-34</sup> como en diálisis peritoneal<sup>35</sup>,

podría explicar los efectos pleiotrópicos sobre función endotelial observados en este quelante. Estos efectos no son compartidos con los quelantes a base de calcio pero si por el colestilan<sup>36</sup>.

Existen otras sustancias como la benzobromarona, que muestran eficacia en reducir HU en ERC<sup>37</sup>.

En síntesis, los pacientes con ERC tienen con frecuencia HU que acompaña la caída del filtrado glomerular. Ya se ha mencionado que los datos disponibles son contradictorios respecto de la influencia del AU y progresión de la caída del filtrado glomerular, a la vez que su manejo por fármacos inhibidores de la xantina-oxidasa parecieran prevenir tal progresión del deterioro funcional.

Resta sin embargo responder si se debe tratar la HU, con qué agentes y cuál sería su beneficio.

En pacientes en diálisis, recientemente se ha publicado un trabajo realizado en 5827 pacientes del grupo de Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), en el que el aumento de AU disminuyó la mortalidad global y cardiovascular, probablemente debido a un factor de epidemiología inversa, a semejanza de otras variables observadas en esta población<sup>38</sup> lo que complica aun más la interpretación del rol del AU en ERC.

La valoración de la HU en la población en lista de espera para trasplante se realiza en forma sistemática, pero la conducta terapéutica en este estadio y en el post trasplante no es clara y sus implicancias posteriores en la evolución del receptor, tampoco. Los datos controversiales respecto del impacto que la HU tiene en pacientes con ERC<sup>39</sup> avanzada hace menos predecible este tipo de investigaciones.

Los diferentes resultados y la falta de estudios prolongados en la población ERC estadios 3-4-5 y en tratamiento sustitutivo representa un desafío para futuras investigaciones. Al mismo tiempo el potencial rol como mediador de daño torna atractivo profundizar nuestros conocimientos en este tópico a un futuro.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21.
- 2) Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda).* 2005;20:125-33.
- 3) Wortmann R. Uric acid and gout In de Kidney - Physiology and Pathophysiology. 2<sup>nd</sup> ed., vol. 3, chapter 86. DW Seldin and G Giebisch eds. New York: Raven Press, 1992.
- 4) Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012 Nov;19(6):358-71.
- 5) So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest.* 2010;120(6):1791-9.
- 6) Burckhardt BC, Burckhardt G. Transport of organic anions across the basolateral membrane of proximal tubule cells. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2003;146:95-158.
- 7) Steele TH, Rieselbach RE. The contribution of residual nephrons within the chronically diseased kidney to urate homeostasis in man. *Am J Med.* 1967;43(6):876-86.
- 8) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004;65(6):2380-9.
- 9) Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7): 1909-19.
- 10) Saltz M, Sommers SC, Smithwick RH. Clinico-pathologic correlations of renal biopsies from essential hypertensive patients. *Circulation.* 1957;16(2):207-12.
- 11) Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, Mead L, Levine DM, Klag MJ. Racial differences in the incidence of gout. The role of hypertension. *Arthritis Rheum.* 1995;38(5):628-32.
- 12) Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266(21):3008-11.
- 13) Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(2):225-34.
- 14) Shadick NA, Kim R, Weiss S, Liang MH, Sparrow D, Hu H. Effect of low level lead exposure on hyperuricemia and gout among middle aged and

elderly men: the normative aging study. *J Rheumatol.* 2000;27(7):1708-12.

15) Hawkins RG, Houston MC. Is population-wide diuretic use directly associated with the incidence of end-stage renal disease in the United States? A hypothesis. *Am J Hypertens.* 2005;18(6):744-9.

16) Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int.* 2004;66(4):1465-70.

17) Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension.* 2003;41(6):1183-90.

18) Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alftan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med.* 2004;164(14):1546-51.

19) Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(3):175-81.

20) Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(1):34-42.

21) Myllymäki J, Honkanen T, Syrjänen J, Helin H, Rantala I, Pasternack A, et al. Uric acid correlates with the severity of histopathological parameters in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(1):89-95.

22) 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(5):796-803.

23) Navaneethan SD, Beddhu S. Associations of serum uric acid with cardiovascular events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1260-6.

24) Suliman ME, Johnson RJ, García-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(5):761-71.

25) Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H, et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: a historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(3):398-408.

26) 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.

27) 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(1):51-9.

28) 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(7):1382-9.

29) Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388-93.

30) Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol.* 2011;17(1):7-13.

31) Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension.* 2011;58(1):2-7.

32) Ohno I, Yamaguchi Y, Saikawa H, Uetake D, Hikita M, Okabe H, et al. Sevelamer decreases serum uric acid concentration through adsorption of uric acid in maintenance hemodialysis patients. *Intern Med.* 2009;48(6):415-20.

33) Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, Plone M, Bommer J, Raggi P, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(1):290-5.

34) Evenepoel P, Selgas R, Caputo F, Foggensteiner L, Heaf JG, Ortiz A, et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):278-85.

35) Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(6):322-42.

36) Locatelli F, Dimkovic N, Spasovski G. Evaluation of colestilan in chronic kidney disease dialysis patients with hyperphosphataemia and dyslipidaemia: a randomized, placebo-controlled, multiple fixed-dose trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1874-88.

37) Fujimori S, Ooyama K, Ooyama H, Moromizato H. Efficacy of benzbromarone in hyperuricemic patients associated with chronic kidney disease. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1035-8.

38) Latif W, Karaboyas A, Tong L, Winchester JF, Arrington CJ, Pisoni RL, et al. Uric acid levels and all-cause and cardiovascular mortality in the hemodialysis

population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2470-7.

39) Nacak H, van Diepen M, Qureshi AR, Carrero JJ et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 (12):2039-45.

---

Recibido en su forma original: 10 de enero de 2016  
En su forma corregida: 20 de noviembre de 2015  
Aceptación final: 1 de diciembre de 2015  
Dra. Elbert Alicia Ester  
Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial  
(CEREHA), Buenos Aires  
E-mail: alicia.elbert@fibertel.com.ar