

## ARTÍCULO ORIGINAL

# MANEJO DE LA HIPERURICEMIA EN PACIENTES EN ARGENTINA. UNA ENCUESTA MEDIANTE CUESTIONARIO

## *HYPERURICEMIA MANAGEMENT IN PATIENTS FROM ARGENTINA. A QUESTIONNAIRE SURVEY*

Guillermo A. De'Marziani<sup>1-2</sup>, Teresa Bensusán<sup>2</sup>, María Estela Canda<sup>2-3</sup>, Yanina M. Castaño<sup>2,4</sup>, Fabiana Dávila<sup>2,5</sup>, Guillermo Dieuzeide<sup>6</sup>, Claudio Daniel González<sup>7</sup>, Paula Iscoff<sup>8</sup>, Yanina V. Maccio<sup>9</sup>, Estrella Menéndez<sup>10</sup>, Elisa Morales<sup>11</sup>, Liliana Obregón<sup>12</sup>, María J. Pomares<sup>1</sup>, Jimena Soutelo<sup>13</sup>, Fabiana P. Vázquez<sup>14</sup>, Gloria Viñes<sup>15</sup>, Alicia E. Elbert<sup>1-2</sup>

- 1) Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial (CEREHA), Buenos Aires, Argentina
- 2) Comité de Nefropatía Diabética, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Buenos Aires, Argentina
- 3) Hospital de Rehabilitación Manuel Rocca, Buenos Aires, Argentina
- 4) Centro Médico Alsina, Buenos Aires, Argentina
- 5) Servicio de Diabetología, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
- 6) Centro de Atención Integral en Diabetes, Endocrinología y Metabolismo, Servicio de Endocrinología y Diabetes, Hospital Nuestra Señora del Carmen, Chacabuco, Buenos Aires, Argentina
- 7) Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina
- 8) Servicio de Nefrología, Hospital Interzonal General de Agudos Presidente Perón, Buenos Aires, Argentina
- 9) Servicio de Nefrología y Diálisis, Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad (CIMAC), San Juan, Argentina
- 10) Servicio Nutrición y Diabetes, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina
- 11) Fresenius Medical Care, Neuquén, Argentina
- 12) Servicio de Trasplante Renal. CRAI Sur-HIGA Gral. San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina
- 13) Servicio de Endocrinología, Hospital Médico Policial Churruca-Visca, Buenos Aires, Argentina
- 14) Servicio de Endocrinología, Metabolismo, Nutrición y Diabetes, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina
- 15) Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital Privado de Comunidad (HPC), Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2019; 39 (3): 175-83

### RESUMEN

**Introducción:** Durante muchos años el ácido úrico se ha considerado como un producto metabólico inerte del metabolismo de las purinas, sin embargo, ha sido recientemente asociado a una serie de estados de enfermedad crónica. No hay hallazgos concluyentes disponibles en la actualidad para tomar una conducta activa clara respecto al tratamiento de ácido úrico sérico, y

cuál sería su objetivo terapéutico. **Material y métodos:** Debido a esta controversia, se decidió llevar a cabo una encuesta para evaluar cuáles son las decisiones que se toman en este contexto, en el ámbito médico de la Argentina. Se consultó en qué pacientes se evaluaba en forma rutinaria el ácido úrico sérico, resultando en un 53.2% de todos los pacientes, sin diferenciar patologías, y un 11.5% refirió que no lo realiza rutinariamente.

Con respecto al tratamiento sólo refirieron tratarlo con enfermedad renal un 62.5%; con diabetes 61.7%; con síndrome metabólico 60.4%; con enfermedad cardiovascular un 50.3%; con gota, cálculos renales o dolor articular, un 91.3%, 74% y 36.1% respectivamente. **Resultados:** Los datos de la encuesta confirman la falta de evidencia en el criterio para la selección de pacientes, a los fines de evaluar los niveles de ácido úrico sérico y su tratamiento. **Conclusiones:** De esta forma, se concluye que prima la necesidad de realizar estudios prospectivos y randomizados de las patologías con alta incidencia de uricemia elevada, para poder determinar normativas que orienten una conducta a los especialistas según los resultados obtenidos, y que dicha decisión no esté basada solo en la opinión de los expertos.

**PALABRAS CLAVE:** ácido úrico; hiperuricemia; diabetes mellitus; enfermedad renal crónica; enfermedad vascular; gota; cuestionarios

## ABSTRACT

**Introduction:** For many years, uric acid was considered to be an inert product of purine metabolism; however, it has recently been associated with a number of chronic diseases. Nowadays, there are no conclusive findings available regarding a clear action plan to treat serum uric acid or which specific therapeutic goals it would have. **Methods:** Given this controversy, a survey was conducted in order to evaluate which decisions are taken regarding this situation within the Argentinian medical community. The question was in which cases serum uric acid was routinely assessed and the result was 53.2% no matter the pathology; 11.5% of physicians did not assess it routinely. Regarding its treatment, 62.5% of them reported to have treated it as part of kidney disease; 61.7 % as part of diabetes; 60.4% as part of metabolic syndrome; 50.3% as part of cardiovascular disease; 91.3 % as part of gout; 74% as part of renal stones, and 36.1% as part of joint pain. **Results:** The data collected by means of the survey show a lack of evidence for establishing the patient selection criteria when evaluating

levels of serum uric acid and its treatment.

**Conclusions:** Therefore, it is concluded that it is necessary to conduct prospective and randomized studies of conditions with a high incidence of elevated uricemia in order to develop guidelines for specialists according to results; this decision should not be based on experts' opinion alone.

**KEYWORDS:** uric acid; hyperuricemia; diabetes mellitus; chronic kidney disease; cardiovascular disease; gout; survey

## INTRODUCCIÓN

Durante la evolución de los animales inferiores a la transición de posición erguida de los simios (homínidos), así como de los humanos, el metabolismo del ácido úrico (AU) sufrió una mutación en el gen de la uricasa, enzima que convierte el AU en alantoína soluble. Esta modificación condicionó que el AU (ácido orgánico débil), se excrete como tal en los humanos, constituyendo el producto final del metabolismo de las purinas; en el resto de los mamíferos es un producto intermedio ya que su eliminación se realiza a través de alantoína, compuesto soluble.<sup>(1)</sup> Esta modificación ha determinado que el nivel de AU sérico (AUs) sea superior en los humanos que en otros mamíferos.

En base a su nivel de saturación, se define como hiperuricemia (HU) a un valor en el hombre de AUs >7 mg/dL, y >6 mg/dL en las mujeres. Esta diferencia entre sexos se atribuye al efecto uricosúrico de los estrógenos sobre el transportador de urato (URAT 1) a nivel del túbulo renal.<sup>(2)</sup> Se denomina HU asintomática cuando la concentración de AU se encuentra elevada en los diferentes órganos, sin síntomas ni signos de depósitos de uratos.

A lo largo de los años, el AU se ha considerado como un producto metabólico inerte del metabolismo de las purinas, sin embargo, ha sido recientemente asociado a una serie de estados de enfermedad crónica.

Existe conflictividad en el análisis del rol del AU en cuanto a la definición del umbral de HU

asintomática, así como en la decisión de cuándo iniciar y realizar la elección de su tratamiento; surge en parte porque los estudios de aleatorización mendeliana no han proporcionado pruebas de que estos enlaces sean causales,<sup>(3)</sup> tanto en la población general como en las diferentes patologías.<sup>(4)</sup>

La discusión actualmente se centra en responder a la pregunta de si corresponde jerarquizar la presencia de HU asintomática, considerando que su incidencia y prevalencia se encuentra en un crecimiento significativo, atribuible probablemente a los cambios dietarios que aportan un mayor consumo de alimentos procesados, ricos en purina, alcohol y fructosa; a la expansión de la epidemia de obesidad, así como al creciente uso de diuréticos y de otras drogas que generan su progresión. Al querer dar una respuesta a dicho interrogante nos enfrentamos a la controversia, aún sin resolver, de si la HU es causa o consecuencia de diferentes patologías.

A pesar de la fuerte evidencia emergente de grandes estudios epidemiológicos que apoyan la hipótesis de que el AU influye sobre la evolución y las complicaciones cardiovasculares de varias enfermedades,<sup>(5-6)</sup> no hay hallazgos concluyentes disponibles en la actualidad para tomar una conducta activa clara respecto al tratamiento de AU elevado y cuál sería su objetivo terapéutico, ya que los diferentes estudios piloto muestran resultados controvertidos.

Dada la heterogeneidad de los estudios mencionados, antes de establecer las recomendaciones para el tratamiento de niveles elevados de AU, deberían llevarse a cabo ensayos aleatorizados prospectivos, que permitan determinar el valor de inicio de los tratamientos de la HU asintomática, y la estimación a alcanzar de AUs en las diferentes patologías metabólicas, cardiovasculares, renales o neurológicas, con el objetivo de disminuir los riesgos de morbimortalidad cardiovascular o renal.

Las discrepancias entre los hallazgos de los estudios observacionales y los ensayos clínicos no permiten el avance hacia recomendaciones claras sobre los beneficios potenciales de la terapia de reducción de urato en pacientes individuales con

HU asintomática. La relación riesgo/beneficio al disminuir el AU con tratamiento específico con drogas no está claramente establecido. Se sugiere evitar los medicamentos que son usados en las comorbilidades que elevan los niveles de urato y reemplazar con medicamentos que tengan el efecto contrario.

La discusión se plantea en el momento de señalar el uso de una medicación específica para disminuir el AU. ¿Se debe tratar la HU asintomática más allá de la comorbilidades que presenta el paciente? ¿A partir de qué valor? ¿Se debe diferenciar esta decisión según el sexo, el riesgo cardiovascular o renal? Debido a esta controversia decidimos realizar una encuesta para conocer la conducta de los profesionales en el ámbito médico de la Argentina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una encuesta auto-administrada sobre el manejo ambulatorio del AU a médicos, recolectándose datos de la edad, especialidad, años de recibidos, cantidad de pacientes atendidos por mes, diferenciando menores de 21 años de edad, tipo de DM o con ER. Se evaluó a través de cuestionario con respuesta múltiple, donde los encuestados debían marcar la solicitud de laboratorio en forma habitual y su seguimiento, en relación con la patología con alta prevalencia de alteraciones en los niveles séricos de AU, como DM, obesidad, gota, enfermedad inmunológica, enfermedad cardiovascular o renal. Finalmente, se interrogó sobre el valor de corte según el sexo, la patología que inicia tratamiento y con qué drogas se abordaba el mismo.

### Método estadístico

La distribución de los datos cuantitativos se evaluó empleando la prueba de Shapiro-Wilk. Las diferencias entre grupos de datos cuantitativos fueron evaluadas a través de la prueba t de Student o ANOVA, según correspondiera. Las diferencias entre datos cualitativos se exploraron a través de la aplicación de la prueba de Chi<sup>2</sup>. Todo valor de  $p < 0.05$  fue considerado como significativo (dos colas).

## RESULTADOS

Se recolectaron 309 encuestas, los participantes tenían una edad (media  $\pm$  DS) de  $43.8 \pm 10.4$  años, poseían una antigüedad en la profesión (media  $\pm$  DS) de  $17.7 \pm 10.7$  años, y pertenecían a diferentes especialidades: clínica médica 42.7%, especialistas en diabetes 29.8%, endocrinología 17.8%, especialistas en nutrición 16.5%, nefrología 14.6% y cardiología 6.8%, compartiendo un 28% más de una especialidad.

Se consultó en qué pacientes se evaluaba AUs en forma rutinaria. Como resultado el 53.2% indicó que efectuó dicha evaluación en todos los pacientes, sin diferenciar patologías que concurren a la vista médica, y un 11.5% refirió que no realiza determinación rutinaria de AUs. Cuando se consultó específicamente según la patología del paciente, el 54.8% lo solicitó en forma sistemática si tenía gota; el 49.7% con sobrepeso y obesidad; 47.4% con DM y ER; 42.3% con DM sin complicaciones; 41% con dislipemia; 26.3% con DM y enfermedad cardiovascular; y el 20.2% con enfermedad autoinmune. (**Tabla 1**)

**Tabla 1.** Evaluación del ácido úrico en forma habitual

PACIENTES QUE PRESENTAN	PORCENTAJE
Gota	54.8%
Sobrepeso y obesidad	49.7%
Diabetes y enfermedad renal	47.4%
Diabetes sin complicaciones	42.3%
Dislipemia	41.0%
Diabetes y enfermedad cardiovascular	26.3%
Autoinmune	20.2%
No mide rutinariamente en ningún paciente	11.5%

Al consultar sobre el seguimiento de la evaluación, solo respondió el 70.55% de los participantes. Refirieron realizar nuevo control en mujeres cuando el valor de AUs supera  $6.18 \pm 1.17$  mg/dl, y en el hombre  $6.93 \pm 1.24$  mg/dl ( $p < 0.01$ ). El 4.8% no repite si el valor fue normal.

El rango de AUs para iniciar tratamiento

según la enfermedad de base (media  $\pm$  DS) fue de  $7.54 \pm 1.62$  mg/dl con enfermedad cardiovascular,  $7.48 \pm 1.60$  mg/dl con ER,  $7.57 \pm 1.54$  mg/dl con síndrome metabólico, y  $7.54 \pm 1.56$  mg/dl con DM ( $p = 0.826$ , no significativo).

Respecto al tratamiento, solo refirieron tratarlo si presentaban ER un 62.5%, con DM 61.7%, síndrome metabólico 60.4%, enfermedad cardiovascular 50.3%. En caso de tener gota, cálculos renales o dolor articular, eran tratados en un 91.3%, 74% y 36.1% respectivamente, pero estas cifras descendieron a 53.1%, 50% y 19.1% si los valores séricos eran normales.

En referencia al tratamiento de elección, el 92.8% refirió indicar modificaciones en el plan alimentario; en caso de decidir utilizar medicación, 88.2% administró allopurinol como droga de elección, 3.2% febuxostat, 2.2% agentes uricosúricos, y el 1.8% no especificaron la medicación.

## DISCUSIÓN

La controversia sobre el rol del AU se mantiene, pues algunos ensayos experimentales respaldan el papel del AUs como factor causal<sup>(7)</sup> de enfermedades crónicas, contribuyendo al desarrollo de múltiples afecciones, pues se considera como una sustancia biológicamente activa que puede estimular el estrés oxidativo,<sup>(8)</sup> la disfunción endotelial,<sup>(9)</sup> la inflamación<sup>(10)</sup> y la activación del sistema renina angiotensina con la consecuente vasoconstricción.<sup>(11)</sup> Por otro lado, otros estudios demuestran que es un potente antioxidante, especialmente en el espacio extracelular.<sup>(12)</sup>

El tema ha sido abordado en diferentes publicaciones con la intención de aclarar el conflicto que ha generado. Wu J realizó un estudio en adultos mayores sin comorbilidades, constatando que en los hombres, después del ajuste por edad, el nivel elevado de AUs no se asoció con un mayor riesgo de un resultado adverso; a diferencia de pacientes mujeres, que predijo enfermedad coronaria ( $P = 0.002$ ), muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) ( $P = 0.009$ ) y muerte por todas las causas ( $P = 0.03$ ). Sin embargo, después de un ajuste adicional para otros factores

de riesgo de ECV, el nivel de AUs no se asoció con dichos eventos finales. Su conclusión fue que el AUs no tiene un papel causal en el desarrollo de enfermedad coronaria, muerte por ECV o muerte por todas las causas, sugiriendo que la asociación se debía a otros factores concomitantes.<sup>(13)</sup>

Culleton BF también consideró pacientes sin comorbilidades, analizando su relación con riesgo cardiovascular, e indicó que los hallazgos demostraron que el AUs no es causal del desarrollo de la enfermedad coronaria, ni de la muerte por ECV o muerte por todas las causas, sino a la presencia de otros factores de riesgo asociados a la existencia de alteraciones del AUs en la población estudiada.<sup>(14)</sup>

Sin embargo, muchos estudios epidemiológicos evidencian una relación de la HU con enfermedades metabólicas, cardiovasculares, renales y neurológicas. La Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los EE. UU. (1988-1994), observó 14.664 individuos mayores de 20 años y en la subpoblación con prediabetes demostró mayor riesgo de HU y gota, especialmente si se trataba de mujeres, mientras que las personas con diagnóstico de diabetes (DM) tenían menor riesgo de HU, particularmente si se trataba de hombres.<sup>(15)</sup> Existen trabajos que determinan que la HU precede a la presencia de hiperinsulinismo, obesidad o DM.<sup>(16)</sup> Otros autores la relacionan con la etiología de la DM,<sup>(17)</sup> la hipertensión,<sup>(18)</sup> el síndrome metabólico<sup>(19)</sup> o la enfermedad de hígado graso no alcohólico.<sup>(20)</sup>

También se constató que niveles elevados de AUs se han asociado, de forma independiente, con un aumento de riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular,<sup>(21)</sup> Zhao *et al.* encontraron que los niveles elevados de AUs se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad.<sup>(22)</sup> Por el contrario, en otros trabajos la concentración de AUs no es asociada con ECV,<sup>(23)</sup> probablemente reflejando los complejos vínculos causales entre los posibles factores de riesgo cardíacos.

Weiner *et al.*<sup>(24)</sup> analizaron 13.338 individuos, aparentemente saludables, evaluando creatinina y filtrado glomerular (FG) en un seguimiento de 8.5 años. Se constató que por cada aumento de

AUs (1mg/dl) el riesgo de enfermedad renal (ER) incidente aumentaba Odds Ratio (OR) 1.11 para el modelo basado en creatinina y un 1.07 en el modelo de FG respectivamente; en ambos casos este aumento fue estadísticamente significativo.

En otro estudio, con pacientes con DM tipo 1, el aumento lineal del riesgo de ER correspondió a un OR 1.4 por cada aumento de AUs (1mg/dl), siendo este dato también estadísticamente significativo, lo que describe claramente relación dosis-respuesta entre el AUs aún en nivel normal alto y el riesgo de pérdida temprana de FG en este grupo de pacientes.<sup>(25)</sup>

Un excelente artículo de revisión de Jalal *et al.*<sup>(26)</sup> mostró el resultado de 24 estudios, identificando la mayoría de los informes a la HU como factor de riesgo independiente para la progresión de ER crónica (ERC), a pesar de lo cual debemos destacar que no recomendó el tratamiento de la HU asintomática hasta que se completen estudios más prolongados. Srivastava *et al.* lo consideraron como un factor independiente de riesgo de insuficiencia renal (IR), y que dicho riesgo adquiere una forma en J al considerar la mortalidad por todas las causas.<sup>(27)</sup> En los estadios con tasa de FG conservada, los efectos nocivos del AUs pueden ser más patógenos y más fáciles de discernir que a niveles más bajos de la función renal, sin embargo, existen otros estudios que no concuerdan con este criterio.<sup>(28)</sup>

Su rol en las enfermedades neurológicas se halla en investigación.<sup>(29)</sup> En modelos de accidente cerebrovascular isquémico<sup>(30)</sup> o de esclerosis múltiple<sup>(31)</sup> se demostró que la administración aguda de urato reduce el riesgo neurológico. En ensayos clínicos se ha comprobado que el aumento de la concentración plasmática de AU, es un beneficio potencial en la enfermedad de Parkinson.<sup>(32)</sup>

La encuesta que realizamos confirma y avala lo descripto relacionado con la falta de mayor evidencia en el criterio acerca de la selección de pacientes para evaluar los niveles de AUs, ya que sólo el 53,2% lo solicita, y un grupo de 11.5% refirió que no lo determina rutinariamente.

Se sugiere que la disminución del AUs

mejoraría la presión arterial (TA) en adolescentes pre-hipertensos obesos,<sup>(33)</sup> en hipertensos adolescentes,<sup>(34)</sup> en hipertensos asociados a tratamiento con inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina,<sup>(35)</sup> en adultos con función renal normal,<sup>(36)</sup> en adultos hipertensos de mayor edad,<sup>(37)</sup> en adultos pre-hipertensos obesos,<sup>(38)</sup> otros realizados en pacientes con ER observaron que no disminuyó la TA.<sup>(39)</sup>

Algunos estudios clínicos controlados sugieren que la terapia con allopurinol puede retrasar la progresión de la ERC,<sup>(40)</sup> sin embargo, esto no constituye una evidencia suficiente para apoyar el uso generalizado de dicha terapia para retrasar su progresión.<sup>(41)</sup> Además, la información del efecto de los inhibidores de la xantina oxidasa en los estadios tempranos de la ER es escasa o inexistente.<sup>(42)</sup>

La bibliografía<sup>(43)</sup> indica que debido a la potencial toxicidad de los tratamientos actuales, y por las escasas evidencias a largo plazo, no se puede recomendar el tratamiento de rutina de la HU en personas con ER, síndrome metabólico o DM tipo 2, considerando que la variabilidad hallada en las respuestas pueden ser, probablemente, atribuidas a la heterogeneidad de las poblaciones consideradas.

Es interesante comparar nuestros datos con los de otras encuestas, como la realizada por Nakaya I.<sup>(44)</sup> Es destacable el hecho de que este trabajo fue realizado en Japón donde sí se han presentado recomendaciones y es probable que influya en las conductas tomadas, conceptos vertidos en ese estudio.

Existen en el mundo escasas guías para definir el tratamiento de la HU *asintomática*, entre las que destaca la Guía Japonesa<sup>(45)</sup> que indica iniciar tratamiento para reducir los uratos si su nivel es mayor de 8.0 mg/dL. En esta situación deben aplicarse cambios en el estilo de vida, considerar la inclusión de fármacos con ese nivel de AUs si el paciente tiene complicaciones, aclarando que se trata de la opinión de expertos. En los casos de un nivel mayor a 9.0 mg/dL, se debe considerar el tratamiento farmacológico a pesar de la mejoría en la calidad de vida.

Es interesante considerar que las normas de KDIGO comentan que aún en pacientes con IR no hay pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso de agentes para reducir las concentraciones AUs en personas con ERC e HU asintomática o sintomática, con el fin de retrasar la progresión de la ERC.<sup>(46)</sup> Existe menor discusión en el uso de drogas en cuadros compatibles con gota. Sabemos hoy que la artritis inflamatoria, la patología más frecuente en todo el mundo,<sup>(47)</sup> se asocia con enfermedad cardiovascular<sup>(14)</sup> y renal, además de ser un predictor independiente de muerte prematura.<sup>(48)</sup> Como consecuencia la American College of Rheumatology<sup>(49)</sup> y la European League Against Rheumatism (EULAR) ha redactado recomendaciones para la detección sistemática, factores de riesgo y el cuidado de pacientes con enfermedad cardiovascular.<sup>(50)</sup>

Las guías no recomiendan tratar en forma crónica a pacientes que hayan tenido un ataque agudo de gota o con episodios poco frecuentes. Está en discusión si el tratamiento debe orientarse a un nivel determinado de AUs. Tradicionalmente, los clínicos se han orientado a alcanzar niveles de AUs de <6 mg/dL (<5 mg/dL si aún hay síntomas), sin embargo, existen dudas sobre un posible riesgo a efectos adversos durante el seguimiento, y a que la dependencia a los medicamentos superen los beneficios, lo que se ha convertido en un tópico controversial.

La fortaleza de nuestra encuesta es intentar confirmar la confusión existente sobre la conducta clínica frente a la solicitud, el seguimiento y el criterio de tratamiento de los niveles de AUs por los especialistas de diversas patologías clínicas.

Todos estos datos confirman la necesidad de realizar estudios prospectivos randomizados, de las patologías con alta incidencia de HU, para poder determinar normativas que orienten una conducta clínica según los resultados obtenidos, y que dicha decisión no esté basada solo en la opinión de los diferentes expertos.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que

presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

**Agradecimientos:** Agradecemos al Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, al que pertenecemos, por la colaboración para llevar adelante este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.* 2002;19(5):640-53.
- 2) Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977;85(1):198-208.
- 3) Keenan T, Zhao W, Rasheed A, Ho WK, Malik R, Felix JF, et al. Causal Assessment of Serum Urate Levels in Cardiometabolic Diseases Through a Mendelian Randomization Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):407-416.
- 4) Li X, Meng X, Timofeeva M, Tzoulaki I, Tsilidis KK, Ioannidis JP, et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies. *BMJ.* 2017;357:j2376.
- 5) Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359(17):1811-21.
- 6) Rincon-Choles H, Jolly SE, Arrigain S, Konig V, Schold JD, Nakhoul G, et al. Impact of uric acid levels on kidney disease progression. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):315-22.
- 7) Neogi T, George J, Rekhraj S, Struthers AD, Choi H, Terkeltaub RA. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):327-38.
- 8) Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(8):967-78.
- 9) Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739-42.
- 10) Sánchez-Lozada LG, Lanasa MA, Cristóbal-García M, García-Arroyo F, Soto V, Cruz-Robles D, et al. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations. *Nephron Exp Nephrol.* 2012;121(3-4):e71-8.
- 11) Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens.* 2010;28(6):1234-42.
- 12) Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78(11):6858-62.
- 13) Wu J, Lei G, Wang X, Tang Y, Cheng H, Jian G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017;8(46):80688-99.
- 14) Cullerton 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(1):7-13.
- 15) Choi HK, Ford ES. Haemoglobin A1c, fasting glucose, serum C-peptide and insulin resistance in relation to serum uric acid levels, the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(5):713-7.
- 16) Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(2):361-2.
- 17) Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-15.
- 18) 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.
- 19) Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, Kinjo K, Ohya Y. Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res.* 2015;38(3):213-8.
- 20) Petta S, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Craxi A. Hyperuricemia is associated with histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(7):757-66.

- 21) Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1716-20.
- 22) Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):61-8.
- 23) 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.
- 24) Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1204-11.
- 25) Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, 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: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1337-43.
- 26) Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):134-46.
- 27) Srivastava A, Kaze AD, McMullan CJ, Isakova T, Waikar SS. Uric acid and the risks of kidney failure and death in individuals With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):362-370.
- 28) Ahola AJ, Sandholm N, Forsblom C, Harjutsalo V, Dahlström E, Groop PH. The serum uric acid concentration is not causally linked to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Kidney Int*. 2017;91(5):1178-85.
- 29) Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Robles NR. Serum uric acid levels and outcome during admission in acute ischaemic stroke, depending on renal function. *Int J Neurosci*. 2018;128(10):906-912.
- 30) Justicia C, Salas-Perdomo A, Pérez-de-Puig I, Deddens LH, van Tilborg GAF, Castellví C, et al. Uric acid is protective after cerebral ischemia/reperfusion in hyperglycemic mice. *Transl Stroke Res*. 2017;8(3):294-305.
- 31) Hooper DC, Spitsin S, Kean RB, Champion JM, Dickson GM, Chaudhry I, et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(2):675-80.
- 32) Parkinson Study Group SURE-PD Investigators, Schwarzschild MA, Ascherio A, Beal MF, Cudkowicz ME, Curhan GC, et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2014;71(2):141-50.
- 33) Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012;60(5):1148-56.
- 34) Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008;300(8):924-32.
- 35) Assadi F. Allopurinol enhances the blood pressure lowering effect of enalapril in children with hyperuricemic essential hypertension. *J Nephrol*. 2014;27(1):51-6.
- 36) Kanbay M, Huddam B, Azak A, Solak Y, Kadioglu GK, Kirbas I, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(8):1887-94.
- 37) Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, Padmanabhan S, McCallum L, Walters MR, et al. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):1102-7.
- 38) Madero M, Rodríguez Castellanos FE, Jalal D, Villalobos-Martín M, Salazar J, Vazquez-Rangel A, et al. A pilot study on the impact of a low fructose diet and allopurinol on clinic blood pressure among overweight and prehypertensive subjects: a randomized placebo controlled trial. *J Am Soc Hypertens*. 2015;9(11):837-44.
- 39) 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.
- 40) Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(4):543-9.
- 41) Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-

- analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(2):406-13.
- 42) Pisano A, Cernaro V, Gembillo G, D'Arrigo G, Buemi M, Bolignano D. Xanthine oxidase inhibitors for improving renal function in chronic kidney disease patients: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11). pii: E2283.
- 43) Sampson AL, Singer RF, Walters GD. Uric acid lowering therapies for preventing or delaying the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10:CD009460.
- 44) Nakaya I, Namikoshi T, Tsuruta Y, Nakata T, Shibagaki Y, Onishi Y, et al. Management of asymptomatic hyperuricaemia in patients with chronic kidney disease by Japanese nephrologists: a questionnaire survey. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(5):518-21.
- 45) Yamanaka H, Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1018-29.
- 46) Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:73-90.
- 47) Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
- 48) Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-1.
- 49) Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-46.
- 50) Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42.

---

Recibido en su forma original: 9 de mayo de 2019

En su forma en corregida: 22 de junio de 2019

Aceptación final: 28 de junio de 2019

Dr. Guillermo A. De'Marziani

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

e-mail: guille\_dm@hotmail.com