



El tratamiento de la hiperuricemia en la enfermedad renal crónica

Juan C Ramírez Sandoval,¹ Magdalena Madero Rovelo²

Resumen

La hiperuricemia puede ser un importante contribuyente al desarrollo o progresión de la enfermedad renal crónica. Aunque no existe un punto de corte claro en donde el ácido úrico (AU) se asocie a riesgo de daño renal, éste parece incrementar conforme a los niveles de AU. En pacientes con hiperuricemia se recomiendan intervenciones de estilo de vida tales como ejercicio, reducción de peso, bajo consumo de carne rica en purinas o evitar la ingesta alta de fructosa. Los fármacos para reducción de urato como el allopurinol o el febuxostat pueden ser una opción como un agente renoprotector, pero los ensayos clínicos aleatorios que evalúan la seguridad y eficacia de estos fármacos se limitan a un pequeño número de estudios de un solo centro. Varios ensayos clínicos en curso tienen como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de estos medicamentos. Al día de hoy, no hay pruebas suficientes para recomendar el uso generalizado de fármacos para reducir el AU con la finalidad de prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia y la perspectiva futura sobre el tratamiento de la hiperuricemia en la prevención y progresión de la enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Ácido úrico, hiperuricemia, daño renal, febuxostat, allopurinol, fructosa.

Summary

Hyperuricemia may be a major contributor to the development or progression of chronic kidney disease. Although there is not a clear cutoff uric acid (UA) value associated to the risk for kidney damage, it appears to be an increased risk as UA rises. Lifestyle interventions such as exercise, weight reduction and low consumption of purine-rich meat or avoiding high fructose intake are recommended for all hyperuricemic patients. Urate lowering drugs as allopurinol or febuxostat may be an option as a renoprotective agent; yet, randomized clinical trials evaluating the safety and efficacy of these drugs are limited to a small number of single-center studies. Several ongoing clinical trials aim to evaluate the safety and efficacy of these drugs. As of today, there is insufficient evidence to recommend the widespread use of uric acid-lowering therapy to prevent or slow the progression of chronic kidney disease (CKD). The purpose of this review is to summarize the evidence and future perspective about the treatment of hyperuricemia in the prevention and progression of chronic kidney disease.

Key words: Uric acid, hyperuricemia, kidney damage, febuxostat, allopurinol, fructose.

INTRODUCCIÓN

El ácido úrico (AU) se encuentra con frecuencia elevado en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Por ejemplo, en pacientes no diabéticos con estadios tres a cuatro de ERC, hasta el 66% tenían AU mayor a 7 mg/dL.¹ La asociación entre AU y ERC se consideró históricamente como una atribución exclusiva a la retención de ácido úrico en suero causada por la caída de la tasa de filtración glomerular.² Sin embargo, en las últimas dos décadas, la investigación básica mostró que la hiperuricemia desempeña un papel causal en la progresión de la ERC a través de la lesión renal directa,³ y nuevos estudios sugirieron una posible mejoría de la función renal después de disminuir el

¹ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

² Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Correspondencia:

Magdalena Madero Rovelo

Correo electrónico: madero.magdalena@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

AU. Hasta el día de hoy, las opciones terapéuticas como el allopurinol o el febuxostat para la prevención del desarrollo o la progresión de la ERC siguen siendo un tema de debate.⁴

DEFINICIÓN DE HIPERURICEMIA EN LA ERC

Existe una gran controversia acerca de la utilidad del tratamiento de la hiperuricemia asintomática para prevenir o retrasar la progresión de la ERC, dados los resultados contradictorios en varios estudios clínicos.⁵ Además de los problemas relacionados con el diseño metodológico y los resultados insuficientes, una de las principales carencias de estos estudios radica en la definición de hiperuricemia.⁶ Existen varias formas de explicarla: (i) una definición estadística describe la hiperuricemia como AU con más de dos desviaciones estándar por encima de la media (> 7.7 mg/dL en hombres o > 6.6 mg/dL en mujeres);⁷ (ii) una definición fisicoquímica tiene en cuenta el punto de saturación para cristales de urato monosódico (≥ 6 mg/dL);⁸ (iii) una definición de riesgo se basa en valores de AU asociados con un aumento del riesgo cardiovascular (8 o 9 mg/dL) como límite para comenzar el tratamiento;⁹ o (iv) un riesgo para la función renal basado en valores superiores de AU según creatinina sérica [CrS] (CrS < 1.5 mg/dL: AU > 9 mg/dL, CrS 1.5 a 2 mg/dL: AU > 10 mg/dL, y CrS > 2 mg/dL: AU > 12 mg/dL).³

A pesar de no tener una definición clara de hiperuricemia, el riesgo de daño renal parece aumentar continuamente con el nivel de AU, como se ha demostrado con hipertensión y riesgo cardiovascular (Figura 1).¹⁰ En este sentido, los resultados de varios ensayos clínicos aleatorizados en sujetos con un ácido úrico sérico (AUS) medio de 7 mg/dL para evaluar un resultado renal a corto plazo quizás tengan resultados negativos¹¹ en comparación con los estudios que reclutan sujetos con AU de alrededor

de 10 mg/dL.¹² En la Figura 1 proponemos un enfoque general con el fin de maximizar los beneficios de tratar la hiperuricemia para prevenir o retrasar la progresión de la ERC. Dada la escasa evidencia, los datos mostrados en la Figura 1 son la base de una hipótesis que aún debe ser probada en ensayos clínicos más grandes. El tratamiento de la hiperuricemia debe individualizarse tras la evaluación de los beneficios potenciales (prevención o evitar la progresión de la ERC) y los riesgos de la intervención (futilidad o reacciones adversas).

TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA

Cambios en el estilo de vida

Sería ideal que todos los sujetos con hiperuricemia, con o sin ERC, en los que las etiologías secundarias tratables se hayan excluido (o, si están presentes, se hayan tratado de forma adecuada) puedan recibir un asesoramiento específico con medidas de estilo de vida para disminuir el AU. Por desgracia, hay una falta general de evidencia específica de los ensayos prospectivos, ciegos y aleatorios de intervención clínica que asocie las cantidades consumidas de componentes dietéticos individuales con los cambios en el AU.¹³ La mayoría de las recomendaciones se han tomado de estudios de pacientes con gota y son útiles para otras comorbilidades potencialmente mortales de pacientes hiperuricémicos, que incluyen obesidad, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, síndrome metabólico, diabetes mellitus e hiperlipidemia.¹⁴ Estas recomendaciones se pueden resumir de la siguiente manera:

1. Ejercicio diario y pérdida de peso. La reducción de peso mediante restricción calórica gradual y ejercicio

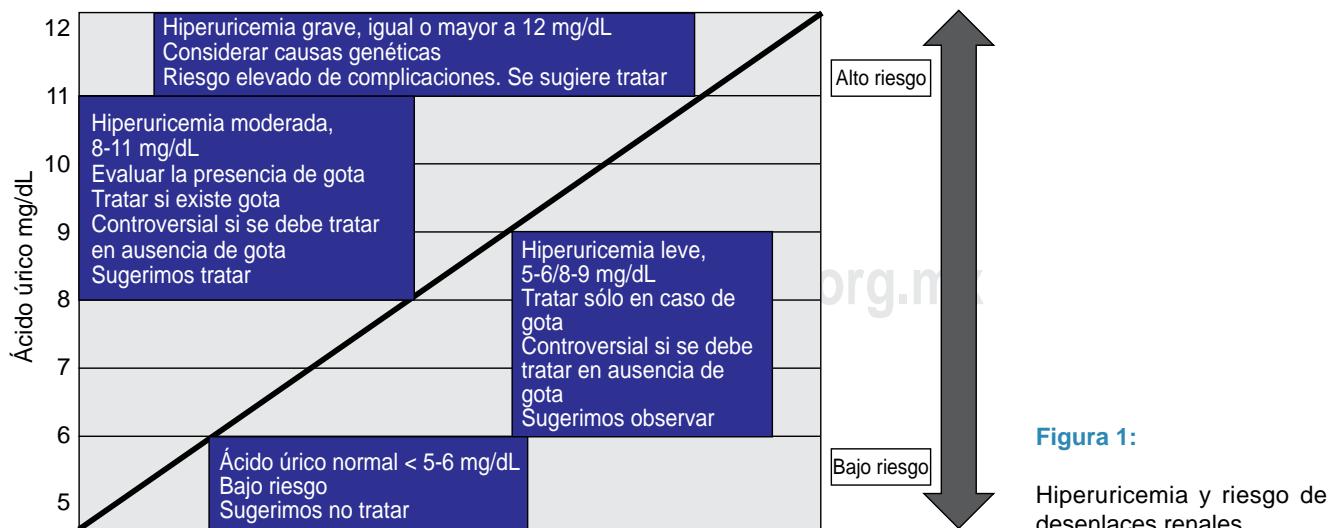


Figura 1:
Hiperuricemia y riesgo de desenlaces renales.

puede ayudar a disminuir el AU; sin embargo, el efecto de esta maniobra es modesto (una pérdida de peso promedio de 7.7 kg durante 16 semanas disminuye el AU en promedio 1.6 mg/dL en pacientes obesos con gota).¹⁵

2. Limitar el consumo de carnes y mariscos ricos en purinas y considerar los suplementos de ácidos grasos omega-3.¹⁶
3. Limitar las bebidas endulzadas con jarabe de maíz con alto contenido de fructosa y las bebidas energéticas. La fructosa aumenta el AUS porque, una vez absorbida en la célula, la fosforilación no regulada de la fructosa por la fructoquinasa conduce al agotamiento del ATP local y a una mayor producción de AMP.¹⁷ La suplementación hipercalórica con fructosa (+ 35% de exceso de energía) en dosis extremas (213-219 g/d) aumenta significativamente el AU (diferencia media = 0.5 mg/dL). Incluso, el intercambio isocalórico de fructosa por otros carbohidratos puede ser útil para el tratamiento de la hipertensión;¹⁸ sin embargo, esta maniobra no afectó el AU en participantes de 21 ensayos.¹⁹
4. El consumo de productos lácteos bajos en grasa o sin grasa reduce el consumo de grasas saturadas, grasa total y colesterol, y tiene un efecto mínimo en la reducción de AU.¹³
5. Los pacientes deben limitar el consumo de cerveza, vino y licores.¹³

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Alopurinol

El alopurinol y su producto activo principal derivado, el oxipurinol, inhiben la xantina oxidasa y otras enzimas involucradas en el metabolismo de la purina y la pirimidina. El oxipurinol es un metabolito que se excreta por el riñón y, por lo tanto, el alopurinol requiere una reducción de la dosis en pacientes con ERC.²⁰ En la ERC existe acumulación de xantina, por lo que el inhibidor de xantina oxidasa puede agravar esta retención. El alopurinol no es un medicamento sin efectos secundarios y ocasionalmente puede precipitar un síndrome de hipersensibilidad —en el 2% de los pacientes— (síndrome similar a Stevens-Johnson) que puede ser fatal. Para minimizar esta complicación, se recomienda iniciar el alopurinol en dosis de 50 a 100 mg/día en sujetos con una tasa de filtración glomerular estimada de menos de 30 mL/min/1.73 m², aumentando la dosis a 200 o 300 mg/día cada dos a cinco semanas para alcanzar los niveles de ácido úrico deseados de < 6 mg/dL; se permiten dosis > 300 mg/día siempre que vayan acompañadas de una educación adecuada del paciente y un control de la toxicidad (p. ej., prurito, exantema, transaminasas

hepáticas elevadas).¹³ Cabe mencionar que la adherencia a estas guías de dosificación de alopurinol publicadas se ha asociado al control subóptimo de la hiperuricemia en la mayoría de los pacientes.²¹

Febuxostat

El inhibidor más nuevo de xantina oxidasa, febuxostat, es un fármaco reductor de urato no purínico con más eficacia y especificidad para las formas reducidas y oxidadas de la xantina oxidasa que el alopurinol.²² El febuxostat se metaboliza sobre todo en el hígado, su eliminación se produce sobre todo por vía renal y biliar; es eficaz, se tolera bien en pacientes con ERC leve y parece asociarse con menos frecuencia a hipersensibilidad o nefrotoxicidad, aunque las reacciones adversas al medicamento más frecuentes son anomalías de la función hepática, diarrea y sarpullido.²³ Por ejemplo, en el ensayo CONFIRMS, con 2,269 sujetos con gota, febuxostat 40 mg, febuxostat 80 mg o alopurinol 300 mg (200 mg en sujetos con CKD3) redujeron el AU a menos de 6 mg/dL en 45, 67 y 42% de los pacientes, respectivamente.²⁴

Otros medicamentos con efecto benéfico sobre la hiperuricemia se muestran en la *Tabla 1*.

TRATAMIENTO CON ALOPURINOL Y DESENLACES RENALES

La evidencia disponible de los ensayos clínicos aprobados es escasa, ya que la mayoría de los estudios están limitados por un pequeño número de pacientes de un solo centro, la duración variable del seguimiento y la heterogeneidad clínica en los ensayos que evalúan la función renal inicial y la proteinuria. En una revisión sistemática de ocho ensayos controlados aleatorios (n = 476)¹¹ para evaluar los beneficios y riesgos de la terapia de reducción del ácido úrico con alopurinol en comparación con placebo, el alopurinol disminuyó el AUS (diferencia de medias de -2.5 mg/dL, intervalo de confianza [IC] del 95% de -3.3 a -1.7 mg/dL, p < 0.001) en cinco ensayos (n = 346, *Figura 2*); sin embargo, no hubo diferencias significativas en el cambio en la tasa de filtración glomerular estimada entre el alopurinol y los grupos control (diferencia media de 3.1 mL/min/1.73 m², IC del 95% desde -0.9 a 7.1 mL/min/1.73 m², p = 0.1).^{12,25-28} Los tres ensayos restantes (n = 130), que contaban sólo con datos de creatinina, mostraron que el cambio en la concentración de CrS desde el inicio fue a favor del alopurinol (diferencia de medias -0.4 mg/dL, IC del 95% de -0.8 a -0.0 mg/dL, p = 0.03). En este metaanálisis no hubo diferencias significativas con respecto a los cambios en la proteinuria o la presión

Tabla 1: Medicamentos que pueden afectar el ácido úrico.

Medicamento	Mecanismo	Evidencia	Comentario
Topiroxostat	Inhibidor de la xantina oxidasa	Reduce 45% AUS y 33% albúminuria ³⁶	El perfil de seguridad es igual a febuxostat
Benzbromarona	Uricosúrico	En pacientes con ERC no mejoró la función renal ³⁷	Hepatotóxico
Losartán	Único ARA2 que bloquea el URAT1 (uricosúrico)	En el estudio RENAAL, el riesgo de ERC estadio V disminuyó un 6% por cada 0.5 mg/dL que se redujo el AUS ³⁸	Al efecto uricosúrico de losartán se le atribuye parte de su beneficio renoprotector
Ácido acetilsalicílico	Dosis muy altas son uricosúricas (> 3 g/día), mientras que dosis entre 75 y 325 mg al día causan retención de AUS	Incrementa el AU y gota en pacientes con enfermedad cardiovascular	Se sugiere no descontinuar por sus efectos conocidos sobre la mortalidad ¹³
Inhibidores de SGLT2*	Uricosúrico	Reduce el AU 0.3-0.9 mg/dL ³⁹	Estas reducciones mínimas en AU no explican su beneficio cardiovascular
Fenofibrato	Uricosúrico	200 mg/día reduce 19% el AU	
Vitamina C	Uricosúrico	500 mg/día por dos meses reduce el AU ⁴⁰	Puede inducir hiperoxaluria

* Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

arterial, y no fue posible analizar la progresión de la ERC debido a la heterogeneidad de los datos.

En otro metaanálisis de 19 ensayos clínicos que reclutaron 992 pacientes con ERC en estadios tres a cinco, el allopurinol redujo significativamente los niveles de AUS, la presión arterial y sí existió una distinción en la filtración glomerular estimada, con una diferencia media de 3.2 mL/min/1.73 m² (IC 95% de 0.16 a -6.2 mL/min/1.73 m², p = 0.039).²⁹ Usando un enfoque diferente, después de que un grupo de investigadores retiró el allopurinol en sujetos con ERC estable, hubo una aceleración de la pérdida de tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) sólo en el grupo de pacientes que no estaban utilizando inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.³⁰

TRATAMIENTO CON FEBUXOSTAT Y DESENLACES RENALES

Alrededor del 30 a 40% de los pacientes con gota tienen algún grado de enfermedad renal.³¹ En el ensayo clínico de etiqueta abierta FOCUS, 113 sujetos con gota y AU inicial de 9.7 ± 1.3 mg/dL recibieron febuxostat durante cinco años. Se les administró inicialmente febuxostat 80 mg/d; entre las semanas cuatro a 24, se ajustó la dosis has-

ta 40 o 120 mg/dL para mantener un nivel de AU menor a 6.0 mg/dL, pero no más bajo que 3.0 mg/dL. Aquellos sujetos con las mayores reducciones en AU presentaron menor progresión de la ERC, o incluso, estabilización de la función renal. Por cada 1 mg/dL de disminución en el AU, el modelo proyectó una mejora esperada en eGFR de 1 mL/min.³² En el estudio de prolongación comparativa de febuxostat/allopurinol a largo plazo (EXCEL), 1,086 sujetos con un nivel promedio de AUS de 9.8 mg/dL fueron tratados con febuxostat (80 o 120 mg al día) o allopurinol (300 mg al día). El uso de febuxostat demostró preservar la función renal. Este estudio demostró que una mayor reducción en los niveles de AU se asoció con una menor progresión de la ERC. Por cada 1 mg/dL de reducción en AU, se preservarían 1.2 mL/min/1.73 m² de eGFR.¹² En otro estudio, febuxostat (40 mg una vez al día durante seis meses) se comparó con placebo en sujetos con ERC estadios tres y cuatro e hiperuricemia asintomática. La tasa de filtración glomerular estimada media en el grupo de febuxostat mostró un aumento no significativo de 31.5 ± 13.0 a 33.7 ± 16.6 mL/min/1.73 m² a los seis meses; en el grupo placebo, la tasa de filtración glomerular estimada disminuyó desde un valor basal de 32.6 ± 11.6 a 28.2 ± 11.5 mL/min/1.73 m² (p = 0.003).³³

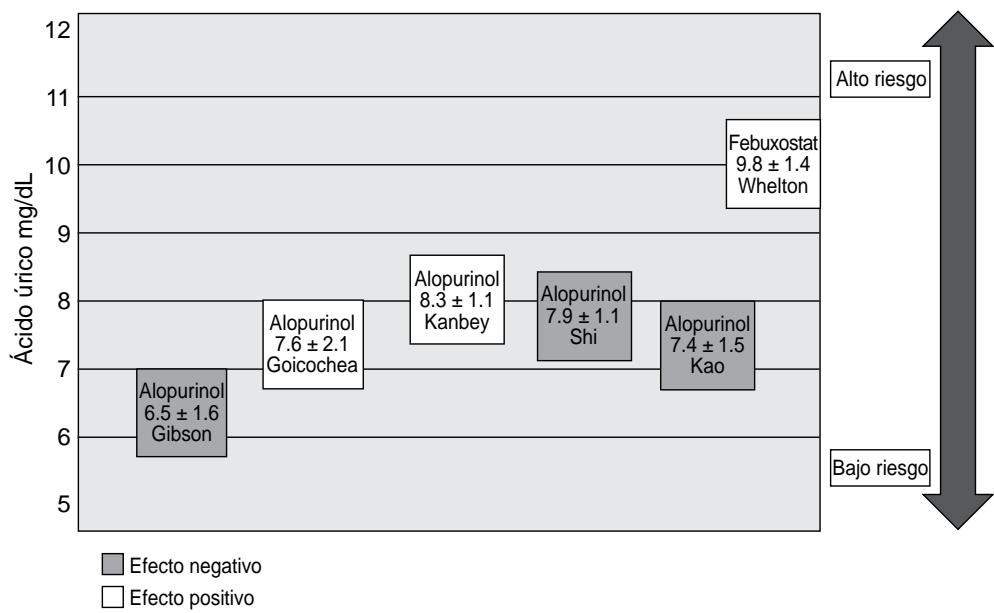


Figura 2:

Hiperuricemia basal en ensayos clínicos con fármacos reductores de los uratos y su efecto sobre el filtrado glomerular.

Tabla 2: Estudios aleatorizados en puerta.

Aleatorizados, doble ciego	Nombre	Objetivo	Población
CKD-FIX Study ⁴¹	El ensayo controlado de la disminución de la progresión de la enfermedad renal a partir de la inhibición de la xantina oxidasa	Efecto del alopurinol sobre la progresión de la ERC	620 pacientes con ERC estadio 3-4
FEATHER ⁴²	Febuxostat versus placebo, ensayo controlado aleatorizado sobre la función renal reducida en pacientes con hiperuricemia complicada por enfermedad renal crónica etapa 3	Febuxostat en el deterioro de la función renal	400 japoneses con hiperuricemia y ERC estadio 3
The PERL ⁴³	La prevención de la pérdida renal temprana	Alopurinol sobre TGF medida a 3 años	480 diabéticos tipo 1 con función renal normal
Otros estudios	Febuxostat y benzboronato ⁴⁴ Verinurad y febuxostat ⁴⁵	Febuxostat y benzboronato en TGF y proteinuria Evaluar el efecto del verinurad, un inhibidor del transportador 1 de urato, y febuxostat en disminuir el AUS, así como desenlaces renales y cardíacos	ERC TFG 20-50 mL/min/1.73 m ² Pacientes con hiperuricemia, albuminuria y diabetes mellitus tipo 2

ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN PUERTA

La evidencia no concluyente sobre el tratamiento de disminución del AUS y la necesidad urgente de abordajes nuevos y efectivos para prevenir o retrasar la progresión de la ERC deben investigarse más a fondo. En la *tabla 2* se encuentran aquellos estudios aleatorizados multicéntricos en puerta.

CONTROVERSIAS

1. Existe falta de evidencia sobre si el efecto beneficioso del allopurinol se debe a la reducción del AU o a una disminución de los oxidantes asociados con la xantina oxidasa.¹⁷
2. Aunque el AU puede tener efectos proinflamatorios sobre las células vasculares y los adipocitos, también puede funcionar como un antioxidante.³⁴
3. Los estudios positivos de febuxostat en pacientes con gota pueden no generalizarse a aquéllos con hiperuricemia asintomática, ya que los pacientes con gota tienen un fenotipo de riesgo diferente. Además, el mecanismo de protección del riñón relacionado con el febuxostat puede estar asociado con un bajo uso de AINE, dado un menor número de fallas agudas, y puede no estar relacionado con la disminución del AU.³⁵

CONCLUSIONES

A pesar de la evidencia poco clara que relaciona el valor de AU con el riesgo de daño renal, parece que el riesgo aumenta de manera continua con el nivel de urato sérico. Se recomiendan intervenciones de estilo de vida tales como ejercicio, reducción de peso, bajo consumo de carne rica en purinas o evitar la ingesta alta de fructosa para todos los pacientes con hiperuricemia, aunque la eficacia de estas intervenciones es modesta. La reducción de urato con intervención farmacológica como el allopurinol o el febuxostat puede ser una opción como agente renoprotector, pero la evidencia en ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la seguridad y eficacia de estos fármacos se limita a un pequeño número de estudios de un solo centro con metodología subóptima. Las definiciones estandarizadas de hiperuricemia y estudios clínicos que incluyan pacientes de alto riesgo probablemente resultarán en evidencia más contundente.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sánchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: Which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28 (9): 2221-2228.
3. 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): 225-234.
4. Eleftheriadis T, Golphinopoulos S, Pissas G, Stefanidis I. Asymptomatic hyperuricemia and chronic kidney disease: narrative review of a treatment controversial. *J Adv Res.* 2017; 8 (5): 555-560.
5. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang WX, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21 (2): 182-192.
6. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015; 33 (9): 1729-141.
7. Chen JH, Yeh WT, Chuang SY, Wu YY, Pan WH. Gender-specific risk factors for incident gout: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2012; 31 (2): 239-245.
8. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15 (2): 189-192.
9. 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): 1018-1029.
10. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (1): 102-110.
11. 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): 406-413.
12. Whelton A, MacDonald PA, Chefo S, Gunawardhana L. Preservation of renal function during gout treatment with febuxostat: a quantitative study. *Postgrad Med.* 2013; 125 (1): 106-114.
13. 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 non pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64 (10): 1431-1446.
14. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22 (2): 165-172.
15. Dessein PH, Shipton EA, Stanwick AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59 (7): 539-543.
16. Lim JH, Kim YK, Kim YS, Na SH, Rhee MY, Lee MM. Relationship between serum uric acid levels, metabolic syndrome, and arterial stiffness in Korean. *Korean Circ J.* 2010; 40 (7): 314-320.
17. Johnson RJ, Sautin YY, Oliver WJ, Roncal C, Mu W, Gabriela Sanchez-Lozada L et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in Western society? *J Comp Physiol B.* 2009; 179 (1): 67-76.
18. Madero M, Rodriguez-Castellanos FE, Jalal D, Villalobos-Martin 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.
19. Zhao CC, Wang AP, Li LX, Li TT, Chen MY, Zhu Y et al. Urine uric acid excretion is associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2016; 30 (6): 1074-1080.
20. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part

II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCRIT). *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (10): 1312-1324.

21. Dalbeth N, Stamp LK. Gout: Why compare the effectiveness of suboptimal gout management? *Nat Rev Rheumatol.* 2015; 11 (9): 506-507.
22. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci.* 2005; 76 (16): 1835-1847.
23. Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, Mulford DJ. Metabolism and excretion of [¹⁴C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51 (2): 189-201.
24. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12 (2): R63.
25. 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): 1388-1393.
26. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016; 29: 3-8.
27. 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): 1382-1389.
28. Shi Y, Chen W, Jalal D, Li Z, Chen W, Mao H et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35 (3): 153-160.
29. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2015; 16 (1): 58.
30. 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): 435-440.
31. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER 3rd, Gelber AC. Gout, urate-lowering therapy, and uric acid levels among adults in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015; 67 (4): 588-592.
32. 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.
33. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, Golay V, Raychaudhury A, Chatterjee S et al. Efficacy of febuxostat for slowing the GFR decline in patients with CKD and asymptomatic hyperuricemia: a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66 (6): 945-950.
34. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295 (4): F1134-F1141.
35. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48 (2): 188-194.
36. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18 (6): 876-884.
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): 1035-1038.
38. 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.
39. Van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 inhibition in the diabetic kidney—from mechanisms to clinical outcome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12 (4): 700-710.
40. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (6): 1843-1847.
41. National Research Infrastructure for Australia. Trial review - ANZCTR. 2016. Disponible en: <https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613000513718>
42. Hosoya T, Kimura K, Itoh S, Inaba M, Uchida S, Tomino Y et al. The effect of febuxostat to prevent a further reduction in renal function of patients with hyperuricemia who have never had gout and are complicated by chronic kidney disease stage 3: study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials.* 2014; 15: 26.
43. Maahs DM, Caramori L, Cherney DZ, Galecki AT, Gao C, Jalal D et al. Uric acid lowering to prevent kidney function loss in diabetes: the Preventing Early Renal Function Loss (PERL) allopurinol study. *Curr Diab Rep.* 2013; 13 (4): 550-559.
44. Ling Wang. Compare the renal protective effects of febuxostat and benzbromarone —Tabular view— ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2017 Jul 29]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02338323?term=febuxostat&recrs=a&rank=3>
45. AstraZeneca. Intensive uric acid lowering with RDEA3170 and febuxostat in patients with albuminuria —Tabular view— ClinicalTrials.gov [Internet]. [Cited 2017 Jul 29]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03118739?term=febuxostat&recrs=a&rank=4>