

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

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

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 (2) Pág.124-136

**RESUMEN**

La hiperuricemia (HU) en el trasplante renal (TR) ha sido definida igual que en la población general en las Guías KDIGO como valores por encima de 6 mg/dl en mujeres y 7 mg/dl en hombres. La incidencia de HU en algunas poblaciones es de 28%<sup>1</sup>, alcanzando el 80% en la era Ciclosporina (CSA)<sup>2</sup>.

La HU se observa precozmente luego del TR, los factores de riesgo asociados con su desarrollo incluyen: edad avanzada al momento del TR; historia de gota o HU pre-existente; obesidad; presencia de síndrome metabólico (SM); deterioro de la función del injerto; uso de inmunosupresores, principalmente ciclosporina (CSA); uso de diuréticos.

**PALABRAS CLAVE:** hiperuricemia; inmunosupresores; riesgo cardiovascular; trasplante renal

**ABSTRACT**

Hyperuricemia (HU) in renal transplant (RT) has been defined, like general population, with KDIGO Guides, as over 6 mg/dl values in

women and 7 mg/dl in men. HU incidence in some populations are 28%, reaching 80% in Cyclosporine era (CSA).

HU is early observed after RT, risk factors associated with its development include: advanced age at the time of RT; gout history or pre-existing HU; obesity; metabolic syndrome presence (MS); graft function deterioration; use of Immunosuppression drugs, mainly cyclosporine (CSA); use of diuretics.

**KEYWORDS:** hyperuricemia; immunosuppressants agents; cardiovascular risk; renal kidney transplant

**Hiperuricemia, el rol de los inmunosupresores**

Es importante conocer la asociación de la HU y las drogas utilizadas en los trasplantes. En un estudio de 29.597 pacientes trasplantados renales, registrados en Medicare, desarrollaron gota un 7.6% en el lapso de 3 años post-trasplante, donde se constató que varios de los factores (edad, CSA, etc.) fueron un riesgo para su desarrollo; su presencia se asoció con disminución de

la sobrevida del paciente y del injerto<sup>3</sup>.

Pacientes TR (n = 880) entre diciembre de 1999 a marzo de 2013 fueron divididos en hiperuricémicos (n = 389) y normouricémicos (n = 491), el grupo HU presentó menor sobrevida.

El AU se asoció con fibrosis intersticial/atrofia tubular. En análisis multivariados ajustados para FG basal, el nivel de AU en sangre se asoció con duplicación del compromiso intersticial (OR 1.83, 95% CI, 1.06-3.17, P=0.03), un incremento de 1 mg/dl se asoció con caída del FG de 2.39 ml/min (P<0.001) pero no con duplicación de creatinina, ERC o muerte<sup>4</sup>.

Otro trabajo relacionó HU con la sobrevida del injerto luego de 13 años de seguimiento, la misma fue de 60.47% comparada con los normouricémicos, que fue de 75.82% (p =0 .0069)<sup>5</sup>.

Varios reportes han relacionado la HU con el uso de los anticalcineurínicos (CI) especialmente con la CSA.

En un estudio retrospectivo sobre 17.686 muestras de sangre de 4217 pacientes TR para determinar la prevalencia de HU y su riesgo (definida  $\geq 7.0$  mg/dl en hombres y  $\geq 6$  mg/dl en mujeres, al menos en dos test consecutivos), 68.2% de los pacientes trasplantados estuvieron normouricémicos. La HU fue más frecuente en pacientes jóvenes y en mujeres. En el análisis multivariable de regresión logística, encontraron que la CSA, el sexo femenino, padecer dislipemia y tener deterioro de la función renal se asociaron a riesgo de padecer HU<sup>6</sup>.

En un estudio sobre 302 pacientes se utilizó análisis univariado para comparar las características clínicas entre los grupos HU y normouricémicos. Se utilizó regresión logística para análisis multivariado ajustado para detectar predictores independientes de HU, la misma fue definida en suero  $\geq 6,5$  mg/dl en mujeres y  $\geq 7,0$  mg/dl en hombres o el uso de allopurinol. Los pacientes tenían una edad media de  $49,6 \pm 13,4$  años, un tiempo post trasplante medio de 7,6 años y una tasa estimada de filtración glomerular (TFG) media de  $51,9 \pm 18,46$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. La prevalencia de la HU fue de 42,1 % (n=127). Los pacientes con HU eran predominantemente masculinos (p=0,004), mayores (p=0,038), y con TFG menor (P <0,001), tenían una mayor prevalencia de HTA (p=0,001), dislipemia (p=0,004) y proteinuria (p=0,001). El análisis

de regresión ajustado multivariado mostró como predictores significativos de HU: sexo masculino (Odds ratio [ OR ] =2,46, p=0,002); deterioro de la función renal (OR 1,33 por cada 10 ml de reducción/min en el TFG, p< 0,001), mayor peso corporal (OR 1,09 por cada 1 kg/m<sup>2</sup> de aumento del índice de masa corporal, p=0,044), uso de prednisona (OR 2,12 p=0,035), y CSA versus el uso de tacrolimus (OR 2,44, p=0,039)<sup>7</sup>.

En la era pre ciclosporina la prevalencia de HU para algunos era de aproximadamente 25%, aumentando con la introducción de la misma a 80%<sup>8</sup>. Los niveles de uricemia en pacientes bajo CSA van de 8 a 14 mg/dl, y 10% de ellos padecen gota. En el trasplante hepático y cardíaco ocurre lo mismo pero en menor grado. Los factores que predisponen a los TR son: disfunción renal, historia preexistente de HU y/o gota, uso de diurético. No hay pruebas que indiquen que el riñón trasplantado maneje mal la excreción de AU<sup>9</sup>.

La CSA causa HU por varios mecanismos: incremento en la reabsorción proximal de AU, especialmente cuando hay depleción de volumen asociado al uso de diuréticos<sup>10</sup>; por una disminución en el FG secundaria a vasoconstricción de la arteriola aferente<sup>11</sup>, esto genera tendencia a retener sodio y agua<sup>12</sup>.

La HU no se explica solo por disminución del FG, ya que trabajos comparando pacientes con igual FG con Azatioprina (AZA) vs. CSA, demostraron que es más frecuente con CsA<sup>13</sup>. El mecanismo propuesto de la CSA es la disminución de la excreción de AU, este efecto se asocia también con el tacrolimus (TAC). Los regímenes que utilizan estas drogas comparadas con otros inmunosupresores aumentan la incidencia de HU.

Los anticalcineurínicos producen además vasoconstricción a nivel renal y sistémico, produciendo aumento de la endotelina I, disminuyendo la producción de óxido nítrico (ON); el AU también disminuye el ON de la célula endotelial, produciendo HTA y enfermedad vascular, activando el sistema renina angiotensina, que a su vez inhibe el ON intrarenal<sup>14</sup>.

El TAC mostró el mismo efecto sobre AU en el estudio Japanese Multicenter Studies at FK 506 in Renal Transplantation, donde se observó una prevalencia aproximada al 15%, sin diferencias estadísticamente significativas con respecto

a CSA. Cabe destacar que de esos estudios, los niveles y dosis utilizados fueron mucho mayores a las que utilizamos en la actualidad<sup>15</sup>. En estudios posteriores sin embargo se encontró un perfil más favorable del TAC con respecto a CSA. Con la formulación de liberación prolongada este efecto no fue observado comparado con la formulación estándar. La evaluación de otros inmunosupresores e HU ha mostrado dificultades por estar incluidos en la mayoría de los regímenes la CSA o el TAC, complicando las conclusiones.

Los trabajos con otros inmunosupresores por otro lado son de pocas casuísticas y de corto seguimiento, por eso las conclusiones de la asociación con nuevos inmunosupresores se basa en reportes de caso o pequeñas series, en estos casos no se han descrito efectos significativos sobre la HU. Otras drogas como los esteroides no tienen efecto sobre el metabolismo del AU pero incrementan el apetito. No se han descrito efectos sobre el metabolismo del AU de la azatioprina ni del micofenolato mofetil.

El efecto del sirolimus es difícil de evaluar porque se lo usa a veces asociado con CSA, sin embargo, no afectó el metabolismo del AU en estudios donde se lo comparó con y sin CSA a 54 semanas<sup>16-17</sup>. Tendría teóricamente un efecto inhibitorio sobre la proliferación de células musculares lisas que provocan arteriolopatía, mientras que el AU tendría un efecto opuesto<sup>18</sup>. Se necesitan estudios para corroborar estas observaciones.

Los receptores de TR frecuentemente desarrollan HTA y edemas, esto lleva a la utilización tanto de tiazidas como diuréticos de asa. Estas drogas pueden inducir HU por interferencia con el clearance de uratos, así como la inducción de un estado de hipovolemia relativa con aumento secundario en la reabsorción tubular, potenciando el riesgo de gota asociado a la CsA<sup>19</sup>.

### **Hiperuricemia y supervivencia de pacientes y de injertos**

La HU como factor de riesgo para la supervivencia del injerto y/o del paciente es controvertida.

En estudios experimentales y epidemiológicos el AU y la HU juegan un rol en la progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV) y renal,

induciendo disfunción endotelial, reduciendo la producción de ON, y estimulando la proliferación del músculo liso vascular<sup>20</sup>. Recientemente se ha descrito el efecto pro fibrótico e inflamatorio del AU, induciendo al factor de crecimiento derivado de plaquetas y el Factor de Crecimiento Transformador  $\beta^{21}$ , así como estimulación macrofágica y activación de células T<sup>22</sup>.

Basados en estos datos varios estudios han tratado de establecer si el AU es un factor de riesgo o un marcador de progresión, observándose resultados controvertidos<sup>23-24</sup>.

### **Hiperuricemia y riesgo cardiovascular (CV)**

Si bien debemos tener en cuenta que las observaciones sobre la relación entre HU y la ECV provienen en su mayoría de los reportes en población general y en los TR de estudios retrospectivos, en los últimos años han aparecido estudios que vinculan a la HU en forma independiente con la ECV, con mayor riesgo de accidente cerebro vascular<sup>25-26</sup>, daño renal<sup>27-28</sup> y enfermedad coronaria<sup>29</sup>, así como factor de mal pronóstico en los eventos coronarios agudos<sup>30</sup>.

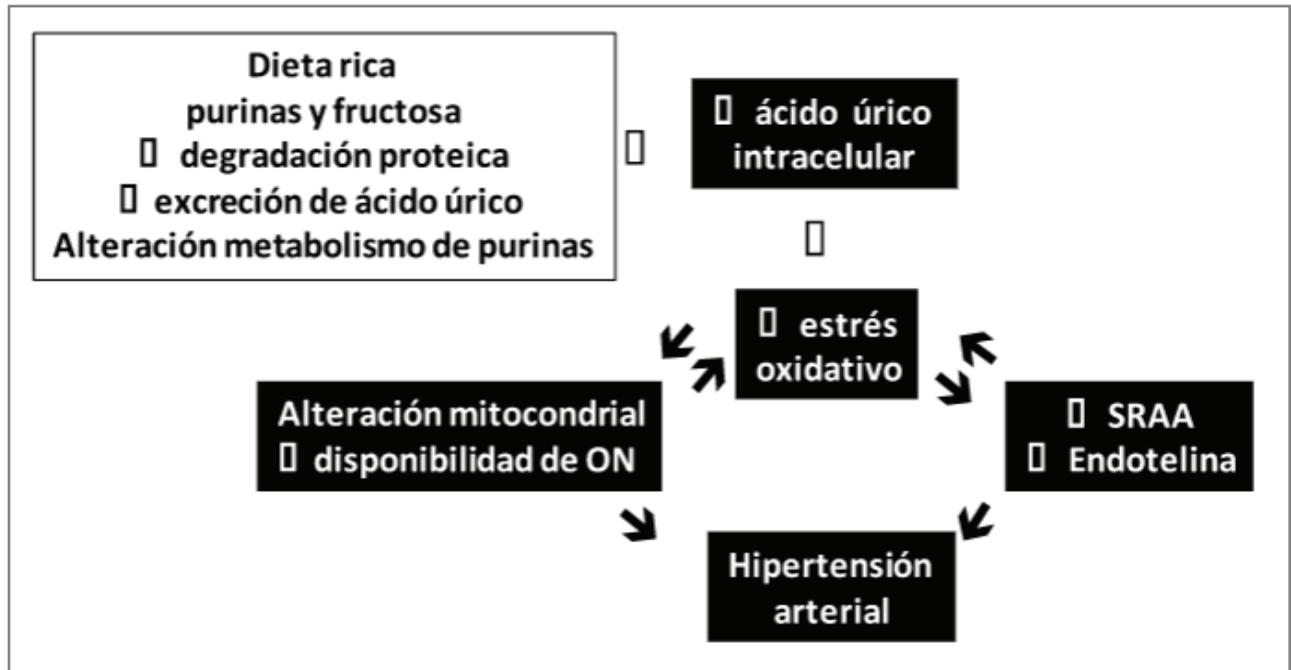
Una revisión del estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension) propone que los mejores resultados observados entre los tratados con losartan pudieron ser debido a valores inferiores en los niveles de AU de este grupo<sup>31</sup>.

Resumiendo, se han propuesto diversos mecanismos que vinculan la HU con la ECV, varios de ellos ejercerían su rol patogénico a través de la HTA. Los mecanismos por los cuales la HU condicionaría la presencia de HTA<sup>32</sup> se sintetizan en el **Gráfico 1**.

Debemos comentar, sin embargo, que existe una relación compleja entre la HU y la HTA, y nos vemos enfrentados a innumerables contradictorios del rol de la HU en la patogenia de la HTA. Johnson<sup>28</sup> postuló a favor de dicha relación argumentando que cumple los postulados de Koch, como se observa en el **Tabla 1**.

La HU produce mayor incidencia de ECV por diferentes mecanismos, además de la HTA:

- Disfunción endotelial<sup>33-34</sup>
- Alteraciones en la adherencia plaquetaria<sup>35</sup> y en la hemorreología<sup>36</sup>

**Gráfico 1.** Asocia la hiperuricemia y la hipertensión arterial**Tabla 1.** Postulados de Koch en relación a HU y HTA

- Un nivel elevado de AU predice el desarrollo de HTA
- Los niveles de AU se incrementan linealmente con los valores de TA en la mayoría de los estudios poblacionales
- Aumentando el AU en ratas con inhibidores de la uricasa, se incrementa la TA con alteraciones de la hemodinamia renal con rasgos parecidos a la HTA humana
- Bajando el AU en modelos animales resultó en la disminución de los valores tensionales
- Estudios pilotos sugieren que bajando el AU se puede bajar la TA en adolescentes

Se ha propuesto también un rol causal de la HU en la disfunción miocárdica, en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>37</sup> se ha encontrado paralelismo entre la HU e insuficiencia cardíaca, hallando un valor pronóstico independiente del AU<sup>38</sup>.

En pacientes con ERC estadios 3 y 4 se ha correlacionado la HU con mayor mortalidad CV también se lo vinculo a la patogenia de la insulinoresistencia, obesidad y SM<sup>39</sup>.

Si tenemos en cuenta los mecanismos fisiopatogénicos propuestos para el daño vascular me-

diado por HU, y consideramos que la mayoría de ellos se hallan presentes en el TR (disfunción endotelial, stress oxidativo, HTA, etc.) cabría suponer que la intervención sobre este grupo de alto riesgo implicaría una mejoría del pronóstico.

En estudios retrospectivos de TR, se ha encontrado una correlación entre HU y complicaciones CV en general<sup>40</sup>; en especial se la ha vinculado con hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>41</sup>, disfunción endotelial<sup>42</sup>, parámetros inflamatorios<sup>43</sup> y sobrevida del injerto<sup>44</sup>, aunque otros autores no lograron evidenciar una relación entre

AU e HTA en este grupo de pacientes<sup>45</sup>.

Un estudio de Madrid realizado en trasplantados con HU, el tratamiento con allopurinol redujo las complicaciones CV y el riesgo de hospitalización<sup>29</sup>.

Queremos destacar nuevamente que si bien existe fuerte evidencia de la relación entre HU y complicaciones CV en la población general y en pacientes TR, todos provienen de estudios retrospectivos. Es necesaria la realización de estudios prospectivos para alcanzar un mejor nivel de evidencia.

### Manejo de hiperuricemia en el TR. Algoritmo

Si bien la mayoría de los estudios muestran una mayor tendencia sobre el efecto deletéreo de la HU en la función y la supervivencia del injerto<sup>46</sup>, las conclusiones son controversiales. En pacientes portadores de trasplante, luego de 68 meses de seguimiento post trasplante, la HU se asocia a mayor riesgo de pérdida del injerto (1.26 (95%CI: 1.03-1.53)<sup>47</sup>. Otros autores demuestran en 1645 pacientes, seguidos durante 3 años, la falta de correlación entre los niveles de AU en el primer mes post trasplante y el FG estimado a los 3 años<sup>48</sup>.

Tanto en la población general como en pacientes con ERC y en menor escala en pacientes portadores de TR se reportaron trabajos que evalúan la posibilidad de la intervención terapéutica temprana con el objetivo reducir la progresión de la disfunción renal, por el momento los resultados tampoco son concluyentes.

En la población general hay evidencia que las intervenciones en la dieta y los cambios en el estilo de vida pueden bajar los niveles de AU por lo que debe aconsejarse cambios dietéticos, cesación del alcohol, hidratación, pérdida de peso, actividad física regular y sustitución de medicamentos que aumentan las concentraciones de AU<sup>49</sup>.

La decisión de iniciar la terapia hipouricemiantes en TR debe ser contrabalanceada con el riesgo potencial de los efectos adversos asocia a la alteración de la función renal y las posibles interacciones entre hipouricemiantes e inmunosupresores u otra drogas de uso frecuente en el mismo. Por otra parte, el tratamiento representa un desafío en conseguir los niveles de AU deseados.

Actualmente las guías disponibles para el tratamiento en pacientes TR no recomiendan el

tratamiento farmacológico de la HU asintomática<sup>50</sup>, ya que existen pocos estudios randomizados y controlados en esta área que avalen su empleo, sí se lo aconseja en aquellos casos con complicaciones como tofos gotosos, litiasis úrica, o crisis reiteradas<sup>49</sup>.

La finalidad de la terapia hipouricemiantes es mantener la concentración del AU por debajo del punto de saturación del urato monosódico, siendo el objetivo del tratamiento el descenso de los niveles de AU por debajo de 360  $\mu\text{mol/L}$  o  $<6 \text{ mg/dl}$ <sup>51</sup>, lo cual permitiría la disolución los cristales y la disminución de las crisis gotosas. En la población general las crisis deben tratarse sin suspender la terapia hipouricemiantes, ya que la gota puede recurrir luego de unos años<sup>52</sup>. La American Society of Transplantation recomienda la medición de los niveles de AU luego de los primeros 2-3 meses post trasplante, con controles adicionales en pacientes con reducción de la función renal<sup>49</sup>.

La terapia debería iniciarse una o dos semanas luego de la desaparición de la inflamación, para prevenir un nuevo ataque. La prevención de nuevas crisis se puede lograr con dosis de colchicina de mantenimiento durante 3 a 6 meses.

El control farmacológico de la HU puede lograrse utilizando drogas que reducen la producción de AU con un inhibidor de la xantina-oxidasa, la enzima que cataliza dos reacciones terminales en la síntesis de AU (hipoxantina-xantino-AU). Las drogas que aumentan la excreción de AU son utilizadas con menor frecuencia.

### Inhibidores de Xantino-oxidasa (XO)

- *Allopurinol* (AL). Se ha empleado en el tratamiento de la HU y gota por más de 30 años. Como consecuencia de la similitud estructural con los componentes de la purina, el AL y oxipurinol (su principal producto activo), actúa inhibiendo las enzimas XO involucradas en el metabolismo de las purinas y pirimidinas, bloqueando así su síntesis.

A pesar de tratarse de una droga con un aceptable perfil de seguridad y eficacia, puede en algunos casos presentar efectos adversos serios, entre ellos fiebre, hepatitis, eosinofilia, nefritis intersticial, deterioro de la función renal, vasculitis y rash en piel de mediana o severa intensidad, y síndrome de hipersensibilidad que se aso-

cia a una mortalidad mayor al 25%<sup>52</sup>.

La eliminación del AL es por excreción renal, por lo cual los efectos adversos son más frecuentes y severos en los que padecen ER, debido a la acumulación de su metabolito oxipurinol y derivados. Con objetivo de disminuir la toxicidad se recomienda que la dosis de inicio sea de 50 mg, con incremento progresivo de la dosis en 50 mg cada 3 o 4 semanas, basándose en los niveles de AU y la función renal.

Se ha demostrado que con la estrategia clásica de dosificación, basada en el algoritmo de ajuste de la dosis de AL en relación a la función renal<sup>52</sup>, no logra a veces un control adecuado en los niveles de AU, la titulación de la dosis de AL por encima de la dosis de 300 mg fue eficaz para obtener los niveles óptimos de AU, no asociándose toxicidad severa hasta el momento en pacientes con deterioro de la ERC<sup>53-54</sup>.

Basándose en estos trabajos, las guías del American College of Rheumatology actualmente aconsejan la titulación de la dosis de AL, pudiéndose aumentarla por encima de los 300 mg, incluso en pacientes con ERC<sup>55</sup>; también se recomienda la detección del HLA B 5801 previo a la iniciación de la terapia en pacientes de raza oriental y ERC estadio 3<sup>56</sup>. Sin embargo en la actualidad faltan trabajos que demuestren la seguridad de AL a largo plazo en ERC.

- *Febuxostat* (FX). Es un inhibidor análogo selectivo no purínico de la XO. A diferencia del AL, el FX inhibe la XO, tanto en la forma oxidada como reducida, y tiene un efecto mínimo en enzimas que intervienen en el metabolismo de las purinas.

La droga tiene metabolismo hepático, siendo primariamente glucuronizado y en menor medida metabolizado por el CYP450<sup>57</sup>. Es excretada principalmente por materia fecal y el resto por orina<sup>58</sup>. La ERC moderada tiene poco impacto en su farmacocinética y/o farmacodinamia.

En la población general se evaluó la eficacia de placebo vs AL vs FX, incluyendo pacientes con creatinina  $>1.5 < 2$  mg /dl<sup>59</sup> y clearance de creatinina 30-89 ml/ml<sup>60</sup>.

Para lograr un nivel de AU  $< 6$  mg/dl comparado 40 mg de FX con 300 mg de AL, este no es inferior<sup>61</sup>, en cambio si se emplea FX en dosis 80 mg /d es más efectivo que AL<sup>59</sup>. En estudios a largo plazo FX demostró niveles adecuados sosteni-

dos de AU, así como la eliminación de las crisis gotosas y menor frecuencia de efectos adversos respecto a AL, incluso en pacientes con leve a moderado deterioro de la función renal<sup>62-63</sup>.

El efecto adverso más frecuente fue alteración del hepatograma, rash, náusea y artralgias. La dosis recomendada de inicio es de 40 mg, que puede ser aumentada a 80 mg luego de 2 semanas si los pacientes alcanza un nivel de AU  $< 6$ mg/dl. En ER moderada no se requiere ajuste de la dosis, sin embargo faltan estudios en ERC severa.

Es una alternativa con intolerancia a AL o imposibilidad de lograr niveles  $< 6$ mg/dl<sup>57</sup>; la eficacia y seguridad en pacientes trasplantados no es clara. No se observó evidencia de inhibición de médula ósea cuando FX se asoció a micofenolato, sí se observó aumento de los niveles de tacrolimus<sup>64</sup>, probablemente por interactuar con los inhibidores de citocromo P450<sup>57</sup>.

Ambos inhibidores de XO (AL y FX) deben ser evitados en pacientes tratados con azatioprina, esto se debe a que la 6-mercapto purina, metabolito activo de la azatioprina, interviene en la conversión de 6 mercaptopurina a 6 ácido tiourico, reacción catalizada por al xantino – oxidasa<sup>60</sup>.

La coadministración de azatioprina y agentes inhibidores de XO resulta en la acumulación de 6 mercapto purina en la médula ósea, desencadenando una severa toxicidad. En el caso que el paciente tenga gota, el primer gesto sería la rotación de la azatioprina a micofenolato mofetil o sódico, el cual no interfiere con ambos inhibidores o a algún inhibidor de la m-Tor. En caso que no sea posible, se debe disminuir la dosis de azatioprina a la mitad con monitoreo estricto de recuento de glóbulos blancos.

### Agentes uricosúricos

Generalmente no son efectivos en pacientes con deterioro de la función del injerto.

- *Probenecid*. Se ha demostrado que el probenecid no es efectivo en la estimulación de excreción de AU en los pacientes tratados con ciclosporina. Por otra parte se ha reportado que la excesiva excreción urinaria de AU en pacientes tratados con ciclosporina, podría ser causa de litiasis úrica, por lo tanto se recomienda medición de uricosuria y estudios ecográficos periódicos en pacientes tratados con ciclosporina y probenecid.

- *Benzbromarone*. Es un agente uricosúrico empleado en Asia y Europa. En un pequeño número de portadores de trasplante, pacientes tratados con ciclosporina con función renal estable y HU, el empleo de 100 mg de benzbromarone logró la normalización de las cifras de AU en 21 de 25 pacientes, con aumento en la excreción fraccional de AU. Los restantes cuatro en los que no se logró el descenso, tenían clearance de creatinina  $< 25 \text{ ml /min/1.73m}^2$ . No se observaron efectos adversos significativos ni interferencias con los niveles de ciclosporina <sup>65</sup>.

### Agentes en investigación

- *Antagonistas de (IL)-1*. Si bien se emplea en crisis gotosa para inhibir la respuesta inflamatoria secundaria a la interacción de los cristales con neutrófilos.

- *Rilonacept (interleukin-1 trap)*. Es un receptor soluble de IL-1 unido a la porción Fc o fragmento cristalizante de la inmunoglobulina, que inhibe la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ . En un estudio en fase 2 controlado con placebo en 83 pacientes que recibían tratamiento con AL y que presentaban dos o más ataques de gota anuales, fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 160 mg de rilonacept o placebo. En el seguimiento, luego de 16 semanas, el grupo tratado con rilonacept tuvo un número significativamente menor de ataques de gota ( $p=0,003$ ) en comparación con el grupo con placebo. Un estudio randomizado y doble ciego, considera seguro y efectivo en trasplantados renales en profilaxis de crisis y terapia para descenso de AU y prevención de gota aguda<sup>66</sup>.

### Drogas inmunosupresoras

- *Inhibidores de Calcineurina (IC)*. La incidencia de HU está aumentada con la CSA y TAC. Algunos reportes refieren mayor HU con CSA vs TAC, mientras otros autores muestran que la excreción fraccional de AU disminuye de una forma similar cuando se comparan, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas inhibidores ( $P > 0.25$ )<sup>15, 67</sup>.

En un estudio realizado en pacientes con trasplante renal se observó que los niveles de AU eran similares luego de 1 año en pacientes tratados con dosis bajas de cualquier inhibidor de la calcineurina, y significativamente mayores que en pacientes tratados con otros inmunosupreso-

res como inhibidores de la m-Tor<sup>68</sup>. La conversión de inhibidores de la calcineurina a sirolimus se asoció a un descenso significativo de los niveles de AU.

### Losartan

El losartan tiene un efecto uricosúrico, probablemente relacionado con la disminución de la reabsorción tubular al inhibir el transportador URAT1 en el ribete en cepillo de las células tubulares<sup>69</sup>. En 23 portadores de trasplante renal se evaluó el efecto de 50 mg diarios, luego de un periodo de administración de 14 días de losartan sobre la fracción de excreción de AU y los niveles séricos de AU; se observó un aumento de la excreción fraccional de AU del 17% con un descenso significativo de los niveles de AU<sup>70</sup>.

### Gota y Trasplante Renal. Manejo Clínico

El término gota se refiere a la artritis inflamatoria inducida por cristales de urato monosódico monohidratado en el líquido articular y los tejidos peri articulares. Cuando estos cristales se depositan y se agregan en los tejidos se constituyen los tofos.

La incidencia es variable, es estimada en Estados Unidos en 0,1% cuando los valores de ácido úrico son  $< 7 \text{ mg/dl}$ , 0,5% cuando están entre 7-8.9 mg/dl y 4.9 con valores  $\geq 9 \text{ mg/dl}$ <sup>71</sup>. En la población general constituye el 40% de las artritis en los hombres y ocurre en el 28% de los pacientes trasplantados<sup>72-73</sup>.

La HU crónica es necesaria aunque no suficiente para que la enfermedad se desarrolle, la cristalización espontánea de urato monosódico está favorecida por AU  $\geq 7 \text{ mg/dl}$ . La probabilidad de desarrollar gota depende también de:

- La concentración de urato en los tejidos
- El PH del medio.
- Temperatura del fluido articular
- Condiciones que promuevan un incremento en la producción o una disminución en la eliminación del AU

Se reconocen cuatro estadios clínicos en el trastorno de metabolismo del ácido úrico: HU asintomática, gota aguda, gota esporádica y gota tofácea crónica. La gota librada a su evolución puede conducir a una artropatía dolorosa o destructiva, a urolitiasis e insuficiencia renal.

Hay pocos datos del manejo de la gota en pa-

cientes trasplantados, los factores de riesgo y su desarrollo son compartidos con la población general, agregándose otros que son propios del trasplante. El riesgo relativo de desarrollar gota en pacientes medicados con tiazidas es 1.99 (95%IC 1.21 -3.26)<sup>74</sup>, se debe considerar que en pacientes gotosos la prevalencia de SM es del 82%<sup>75</sup>.

La terapia inmunosupresora es un factor distintivo en el trasplante y juega un importante rol. Numerosos estudios muestran la relación entre CSA, HU y gota; esta asociación se encontró desde el comienzo de su uso en el trasplante de órganos sólidos en la década del 80<sup>23,76</sup>.

La prevalencia de gota en pacientes trasplantados es de 1,7 a 28%<sup>77</sup>. La HU y la gota son más comunes en TR cardíaco que en el hepático, no está claro la causa, posiblemente se deba a que no presentan HU previa al trasplante, a una relativa menor necesidad de uso de diuréticos en el post trasplante o menor incidencia de caída de FG y/o de HTA.

La CSA favorece la HU por alteración en el transporte renal de AU, incremento en la reabsorción, inhibición de la secreción y reducción del FG, con el TAC también se observa HU pero no se asocia al desarrollo de gota.

La gota luego del TR afecta más a hombres que a mujeres igual que en la población general. Es precedida de un periodo variable de HU, ocurriendo generalmente en los primeros años del trasplante, siendo el periodo de HU previa al desarrollo de gota más corto (17 y 24 meses) que en la población general<sup>76,78</sup>; esto es atribuible al importante rol que juega el uso de CSA en la predisposición a desarrollar gota.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas son la primera metatarsofalángica, también puede afectar muñecas, rodillas y codos, pudiendo ser mono u oligoarticular. Cohen describió en pacientes trasplantados una forma de distribución proximal, involucrando caderas, hombros y articulación sacro ilíaca<sup>79</sup>.

También se reportaron casos de gota extra articular<sup>80</sup>, es frecuente la aparición de tofos en los dedos, palmas y plantas con tumefacción asimétrica e irregular de las articulaciones (afectando frecuentemente el olecranon o puede aparecer como engrosamiento nodular del tendón de Aquiles o en lugares poco comunes como la columna vertebral, causando invalidez).

El tratamiento de la gota en el paciente TR es complejo, pues suelen tener caída de FG, reciben una polifarmacia estando sujeto a múltiples interacciones medicamentosas. Los pilares del tratamiento son:

- Restringir en la dieta, las purinas, el alcohol y los pescados. Es muy importante si hay sobrepeso encarar su descenso
- Manejo del ataque agudo<sup>81</sup>

### Antiinflamatorios no esteroides

Son efectivos en el ataque agudo de gota, debe considerarse que pueden provocar hiperkalemia y/o caída de FG, por lo que se sugiere utilizarlos con precaución.

- *Colchicina*. Si existe caída con FG a  $\leq$  de 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> puede producir una severa miopatía, por tal motivo está contraindicada. En pacientes trasplantados cardiacos el 16.5% de los pacientes con ataque de gota medicados con colchicina presentaron miotoxicidad. Se presentó entre 1,5 y 4 semanas del comienzo del tratamiento<sup>82</sup>. Se caracteriza por debilidad muscular proximal con reflejos tendinosos disminuidos, puede elevarse la creatinquinasa. El electromiograma muestra un patrón miopático con velocidad de conducción consistente con neuropatía axonal. La biopsia de músculo muestra una miopatía vacuolar lisosomal. Si bien es potencialmente reversible, es altamente invalidante. La asociación de colchicina con CSA predispone la aparición de la miopatía. Esta interacción se atribuye a que la colchicina es un sustrato de la P-glicoproteína (gen MDR-1), mientras que la CSA es un inhibidor del mismo. La colchicina es excretada por riñón e hígado por un mecanismo que involucra al MDR-1. Se recomienda su uso solo a dosis bajas, cuando la función renal es adecuada, el día 1 y 2:0,6 mg/hora un máximo de 2 mg y los días 3-10:0,6 mg/día (suspender si aparece diarrea).

- *Corticoides*. Constituyen una excelente opción para pacientes trasplantados. Se administran en dosis de 0,5 -1 mg/kg/peso/día durante un periodo de 3-7 días, disminuyendo progresivamente la dosis hasta alcanzar en 14 días la dosis habitual del tratamiento del paciente.

### Cambio de esquema de inmunosupresión

Con gota recurrente es aconsejable el cambio

de esquema de inmunosupresión con suspensión de la CSA. El cambio de CSA por TAC demostró ser beneficioso en lograr mejor manejo del AU y disminuir los ataques de gota<sup>83</sup>; otra opción es el cambio por un mTOR.

En trabajos realizados con sirolimus, la uricemia es menor que en pacientes tratados con CSA. La HU en pacientes tratados con sirolimus ocurre en el 18.9% de los pacientes vs el 52,4% en pacientes tratados con CSA<sup>17</sup>.

Cambiar la azatioprina por micofenolato es una opción aconsejable, ya que con micofenolato se puede incorporar al tratamiento crónico el AL<sup>84</sup>. No es aconsejable el uso de AL asociado a azatioprina por la potenciación de los efectos mielotóxicos.

Como conclusión, la HU y la gota son frecuentes en los pacientes trasplantados. Su prevalencia está claramente relacionada al uso de CSA, aunque algunos pacientes puedan presentar otros factores predisponentes para el desarrollo de ambas anormalidades. Debe evitarse el uso de diuréticos en pacientes que presentan HU ya que pueden predisponer a la desarrollo de gota. También se recomienda evitar, si fuera posible, el uso de AINES en pacientes con ataque agudo de gota por el riesgo de provocar caída de FG, constituyendo los corticoides el tratamiento de elección en pacientes trasplantados que presentan ataque agudo de gota.

En casos de gota debe plantearse el cambio de inmunosupresión sustituyendo la CSA y la azatioprina si estuvieran presentes en el esquema inmunosupresor.

## CONCLUSIONES FINALES

No hay consenso si la HU post TR debe ser tratada por su probable efecto deletéreo en la función alejada del injerto, y por tratarse de un factor independiente de riesgo ECV.

- No se recomienda tratar la HU asintomática en receptores de trasplante.
- Se sugiere tratar la artritis gotosa o litiasis úrica.
- Colchicina 0.3 mg/d puede ser empleada en forma diaria o días alternos, con estricto control de efectos adversos y adecuación a la función renal.
- AL requiere modificación de dosis de acuerdo a función renal, se aconseja titula-

ción de dosis para lograr los niveles de AU (<6 mg/dl).

- Si se emplea AL o FX se debe evitar Azatioprina (1B) y rotar a Micofenolato.
- La asociación de AL y micofenolato son seguros.
- FX es una alternativa en pacientes que no toleran AL.
  - Requiere titulación de la dosis
  - No requiere monitoreo de la función renal con clearance es > 30 ml/min
  - Puede ser considerado en reemplazo del AL
- En receptores de trasplante con función renal normal o moderadamente alterada se podrían emplear uricosúricos especialmente benzbromarone.
- Losartan I es el único antagonista del receptor de Angiotensina 2 con propiedades uricosúricas, y puede ser utilizado como un agente coadyudante en los receptores de trasplante con gota.
- Evitar si fuera posible el uso de las tiazidas o diuréticos de asa, ya que reducen la excreción renal de AU.
- Debe considerarse el descenso de la dosis de IC en pacientes con gota severa que no responde a las terapias referidas. El riesgo y el beneficio de esta maniobra debe ser cuidadosamente evaluada por el médico trasplantólogo.

**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) Sullivan PM, William A, Tichy EM. Hyperuricemia and gout in solid-organ transplant: update in pharmacological management. *Prog Transplant.* 2015;25(3):263-70.
- 2) Mazali FC, Mazzali M. Uric acid and transplantation. *Semin Nephrol.* 2011 Sep;31(5):466-71.
- 3) Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation.* 2005;80(10):1383-91.
- 4) Hart A, Jackson S, Kasiske BL, Mauer MS, Najafian B, Matas AJ, et al. Uric acid and allograft loss from interstitial fibrosis/tubular atrophy: post hoc analysis

from the angiotensin II blockade in chronic allograft nephropathy trial. *Transplantation*. 2014;97(10):1066-71.

5) Weng SC, Shu KH, Tarng DC, Cheng CH, Chen CH, Yu TM, et al. Uric acid is highly associated with kidney allograft survival in a time-varying analysis. *Transplant Proc*. 2014;46(2): 505-10.

6) Einollahi B, Einollahi H, Nafar M, Rostami Z. Prevalence and risk factors of hyperuricemia among kidney transplant recipients. *Indian J Nephrol*. 2013;23(3):201-5.

7) Malheiro J, Almeida M, Fonseca I, Martins LS, Pedroso S, Dias L, et al. Hyperuricemia in adult renal allograft recipients: prevalence and predictors. *Transplant Proc*. 2012 ;44(8):2369-72.

8) Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5): 974-9.

9) Better OS. Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron*. 1980;25(5):209-13.

10) Marcén R, Gallego N, Orofino L, Gámez C, Estepa MR, Sabater J, et al. Impairment of tubular secretion of urate in renal transplant patients on cyclosporine. *Nephron*. 1995;70(3):307-13.

11) Hansen JM, Fogh-Andersen N, Leyssac PP, Strandgaard S. Glomerular and tubular function in renal transplant patients treated with and without ciclosporin A. *Nephron*. 1998;80(4):450-7.

12) Puschett JB, Greenberg A, Holley J, McCauley J. The spectrum of ciclosporin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1990;10(4):296-309.

13) Chapman JR, Griffiths D, Harding NG, Morris PJ. Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months' treatment. *Lancet*. 1985;1(8421):128-30.

14) Numakura K, Satoh S, Tsuchiya N, Saito M, Maita S, Obara T, et al. Hyperuricemia at 1 year after renal transplantation, its prevalence, associated factors, and graft survival. *Transplantation*. 2012;94(2):145-51.

15) Ochiai T, Ishibashi M, Fukao K, Takahashi K, Endo T, Yokoyama I, et al. Japanese multicenter studies of FK 506 in renal transplantation. Japanese FK 506 Study Group. *Transplant Proc*. 1995;27(1):50-3.

16) Charpentier B, Groth CG, Bäckman L, Morales JM, Calne R, Kreis H, et al Sirolimus European Renal Transplant Study Bicêtre hospital experience with sirolimus-based therapy in human renal transplantation: the Sirolimus European Renal Transplant Study. *Transplant Proc*. 2003;35(3 Suppl):58S-61S.

17) Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus European Renal Transplant Study Group Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002;2(5):436-42.

18) Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6) :F991-7.

19) Noordzij TC, Leunissen KM, Van Hooff JP. Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use. *Transplantation*. 1991;52(1):64-7.

20) Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6.

21) Kim SM, Choi YW, Seok HY, Jeong KH, Lee SH, Lee TW, et al. Reducing serum uric acid attenuates TGF-beta1-induced profibrogenic progression in type 2 diabetic nephropathy. *Nephron Exp Nephrol*. 2012;121(3-4):e109-21.

22) Webb R, Jeffries M, Sawalha AH. Uric acid directly promotes human T-cell activation. *Am J Medical Sciences*. 2009 ;337(1):23-7.

23) Gores PF, Fryd DS, Sutherland DE, Najarian JS, Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg*. 1988;156(5):397-400.

24) Akalin E, Ganeshan SV, Winston J, Muntner P. Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2008;86(5):652-8.

25) Oliveras A. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant*. 2003;17(1):1-8.

26) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885-92.

27) 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.

28) 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.

29) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170-80.

30) Duran M, Murat SN, Ornek E. Does Serum Uric Acid Level Affect Coronary Collaterals in Patients With Acute Coronary Syndrome? *Angiology*. 2013;64(4):325-6.

- 31) Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.* 2004;65(3):1041-9.
- 32) Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Mazzali M, Feig DI, Kanbay M, Sautin YY. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? *Hypertension.* 2013;61(5):948-51.
- 33) Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000;35(3):746-51.
- 34) Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation.* 2002;105(22):2619-24.
- 35) Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18(5):858-65.
- 36) Mustard JF, Murphy EA, Ogryzlo MA, Smythe HA. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. *Can Med Assoc J.* 1963;89:1207-11.
- 37) Filippatos GS, Ahmed MI, Gladden JD, Mujib M, Aban IB, Love TE, et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J.* 2011;32(6):712-20.
- 38) Bandukwala F, Huang M, Zaltzman JS, Nash MM, Prasad GV. Association of uric acid with inflammation, progressive renal allograft dysfunction and post-transplant cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2009;103(6):867-71.
- 39) 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.
- 40) Chung BH, Kang SH, Hwang HS, Choi BS, Park CW, Kim YS, et al. Clinical significance of early-onset hyperuricemia in renal transplant recipients. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):c276-83.
- 41) Caliskan Y, Gorgulu N, Yelken B, Akturk F, Yazici H, Turkmen A, et al. Serum uric acid level is associated with cardiac hypertrophy in renal transplant recipients. *Clin Transplant.* 2011;25(3):368-74.
- 42) Boratyńska M, Karbowska A, Klinger M. The effect of hyperuricemia on endothelial biomarkers and renal function in kidney allograft recipients. *Transplant Proc.* 2010;42(10):4074-7.
- 43) Karbowska A, Boratynska M, Kusztal M, Klinger M. Hyperuricemia is a mediator of endothelial dysfunction and inflammation in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3052-5.
- 44) Min SI, Yun IJ, Kang JM, Park YJ, Min SK, Ahn C, et al. Moderate-to-severe early-onset hyperuricaemia: a prognostic marker of long-term kidney transplant outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2584-90.
- 45) Bandukwala F, Huang M, Prasad GV. Role of uric acid in post-renal transplantation hypertension. *Transplant Proc.* 2009;41(5):1634-6.
- 46) Zhang K, Gao B, Wang Y, Wang G, Wang W, Zhu Y, et al. Serum Uric Acid and Renal Transplantation Outcomes: At Least 3-Year Post-transplant Retrospective Multivariate Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133834.
- 47) Kim KM, Kim SS, Yun S, Lee MS, Han DJ, Yang WS, et al. Uric acid contributes to glomerular filtration rate deterioration in renal transplantation. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(2):c136-42.
- 48) Meier-Kriesche HU, Schold JD, Vanrenterghem Y, Halloran PF, Ekberg H. Uric acid levels have no significant effect on renal function in adult renal transplant recipients: evidence from the symphony study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1655-60.
- 49) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
- 50) Bellomo G. Asymptomatic hyperuricemia following renal transplantation. *World J Nephrol.* 2015;4(3):324-9.
- 51) 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.
- 52) Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76(1):47-56.
- 53) Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, Van Roon EN, Delsing J, Van de Laar MA, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):892-7.
- 54) Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, 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(2):412-21.

55) 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.

56) Lee MH, Stocker SL, Anderson J, Phillips EJ, Nolan D, Williams KM, et al. Initiating allopurinol therapy: do we need to know the patient's human leucocyte antigen status? *Intern Med J.* 2012;42(4):411-6.

57) 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):1835-47.

58) Love BL, Barrons R, Veverka A, Snider KM. Urate-lowering therapy for gout: focus on febuxostat. *Pharmacotherapy.* 2010;30(6):594-608.

59) Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, Wu J, Mulford D, Hunt B, et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004;23(8-9):1111-6.

60) Ernst ME, Fravel MA. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout. *Clin Ther.* 2009;31(11):2503-18.

61) Hatoum H, Khanna D, Lin SJ, Akhras KS, Shiozawa A, Khanna P. Achieving serum urate goal: a comparative effectiveness study between allopurinol and febuxostat. *Postgrad Med.* 2014;126(2):65-75.

62) Schumacher HR Jr, 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):188-94.

63) Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1273-82.

64) Tadashi S, Masashi I, Taiga H, Yoko N, Kumiko M, Yushi H, et al. Efficacy and safety of febuxostat in the treatment of hyperuricemia in stable kidney transplant recipients. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:245-53.

65) Zürcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(5):548-51.

66) Schumacher HR Jr, Sundy JS, Terkeltaub R,

Knapp HR, Mellis SJ, Stahl N, et al. Rilonacept (interleukin-1 trap) in the prevention of acute gout flares during initiation of urate-lowering therapy: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):876-84.

67) Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation.* 2005;80(10):1383-91.

68) Budde K, Becker T, Arns W, Sommerer C, Reinke P, Eisenberger U, et al. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9768):837-47.

69) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447-52.

70) Kamper AL, Nielsen AH. Uricosuric effect of losartan in patients with renal transplants. *Transplantation.* 2001;72(4):671-4.

71) Goldman L, Schafer A. Cecil & Goldman Tratado de medicina interna. 24a ed. Barcelona: Elsevier, 2013.

72) Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs.* 2004;64(21):2399-416.

73) Delaney V, Sumrani N, Daskalakis P, Hong JH, Sommer BG. Hyperuricemia and gout in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 1992;24(5):1773-4.

74) Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):953-9.

75) Vázquez-Mellado J, García CG, Vázquez SG, Medrano G, Ornelas M, Alcocer L, et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol.* 2004;10(3):105-9.

76) Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 1989;321(5):287-92.

77) Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs.* 2005;65(18):2593-611.

78) Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, Kahl LE. Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med.* 1992;92(2):141-6.

79) Cohen MR. Proximal gout following renal transplantation. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1709.

80) Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(5):974-9.

81) Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1447-61.

82) Wluka AE, Ryan PF, Miller AM, Richardson M, Bergin PJ, Page JL, et al. Post-cardiac transplantation gout: incidence of therapeutic complications. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(10):951-6.

83) Pilmore HL, Faire B, Dittmer I. Tacrolimus for the treatment of gout in renal transplantation: two case reports and review of the literature. *Transplantation*. 2001;72(10):1703-5.

84) Jacobs F, Mamzer-Bruneel MF, Skhiri H, Therivet E, Legendre C, Kreis H. Safety of the mycophenolate mofetil-allopurinol combination in kidney transplant recipients with gout. *Transplantation*. 1997;64(7):1087-8.

---

Recibido en su forma original: 3 de enero de 2016  
En su forma corregida: 14 de enero de 2016  
Aceptación final: 10 de febrero de 2016  
Dra. Elbert Alicia Ester  
Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial  
(CEREHA), Buenos Aires  
E-mail: alicia.elbert@fibertel.com.ar