



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**EFFECTIVIDAD DEL ALOPURINOL EN LA ALBUMINURIA Y
ACLARAMIENTO DE CREATININA EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA POR NEFROPATÍA DIABÉTICA
ETAPA 3 Y 4. ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

PRESENTA

DRA. SANDRA MIREILLE RODRÍGUEZ RAMÍREZ

PROFESORA TITULAR DEL CURSO
DRA. SOCORRO VITAL FLORES

ASESOR DE TESIS

DR. EN C. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

MEXICO, DISTRITO FEDERAL

SEPTIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria:

A mis padres, a mis hermanas, por su apoyo a lo largo de mi carrera como médico y por su respaldo, aliento y compañía en todos los aspectos de mi vida.

Agradecimientos:

Agradezco a la Dra. Vital Flores, jefa del Servicio de Nefrología, por permitir mi formación en la subespecialidad de Nefrología en el Hospital Juárez de México.

Agradezco al Dr. Reyes Marín, médico adscrito del Servicio de Nefrología, por su tiempo invertido en la enseñanza de los residentes, por su orientación en la especialidad y por su asesoría en la integración de esta tesis.

Agradezco al Dr. López, médico adscrito del Servicio de Nefrología, por su participación en la residencia.

Agradezco a los Dres. Heriberto Gómez y Eduardo Romero, por su apoyo y su amistad durante la residencia médica.

Agradezco a mis compañeros residentes, por la tolerancia y entusiasmo en nuestra formación como especialistas.

Agradezco al Dr. César Urtiz, médico nefrólogo egresado del Hospital Juárez, quien con su ejemplo y entusiasmo me mostró las venturas de la especialidad en Nefrología.

Agradezco a la Dra. Damayanti Gómez Villanueva, por su compañía, su confianza, su apoyo, su lealtad, respeto y profesionalismo que mantuvo durante estos años, además del apoyo que me ha brindado en mi desarrollo personal.

Agradezco a mi familia quienes siempre han estado conmigo, confiando en mis habilidades y apoyandome para salir adelante.

Agradezco a Jonathan Medina, que además de acompañarme en mi vida personal ha puesto empeño y energía en que salga adelante en esta etapa de mi vida profesional, aprecio mucho tu apoyo, gracias corazón!

Y por último, me agradezco a mi misma por cumplir un reto más auto-impuesto en mi vida. ¡A seguir adelante!

Índice:

Dedicatoria.....	pág. 2.
Agradecimientos.....	pág. 3.
Índice.....	pág. 4.
Introducción.....	pág. 5.
Marco teórico.....	págs 6
Justificación.....	pág. 13.
Planteamiento del problema.....	pág. 13.
Objetivos.....	pág. 14.
Material y métodos.....	pág. 14.
Procedimientos y recolección de información.....	pág. 15.
Análisis estadístico.....	pág. 16.
Resultados.....	pág. 16.
Gráficas.....	págs.17 a 21.
Discusión y conclusiones	pág. 21
Referencias.....	págs. 24 y 25.

EFFECTIVIDAD DEL ALOPURINOL EN LA ALBUMINURIA Y ACLARAMIENTO DE CREATININA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA POR NEFROPATÍA DIABÉTICA ETAPA 3 Y 4. ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus 2 (DM2) y enfermedad renal crónica (ERC) se han convertido en las patologías que más han crecido en prevalencia a lo largo del mundo en los últimos años y la nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica y de enfermedad renal terminal. El envejecimiento y las comorbilidades sugieren que este número empeorará en los siguientes años. A pesar de las múltiples investigaciones no ha habido un tratamiento que sea capaz de revertir o detener la progresión de la nefropatía diabética. Entre las medidas que se encuentran para retardar la progresión se encuentran las siguientes: 1. Control glucémico: 20% de los pacientes diabéticos presentan nefropatía diabética; el control estricto de la glucemia puede retrasar el inicio o retardar la progresión de la enfermedad renal; 2. Control de tensión arterial: dado la importancia de la hipertensión glomerular en la fisiopatología de la nefropatía diabética, el control estricto de la tensión arterial es clave en pacientes con proteinuria, independientemente de la etiología. 3. Perder peso: el sobrepeso y la obesidad son comorbilidades frecuentes en pacientes diabéticos y juegan un rol en la progresión de la enfermedad renal, ya que condicionan hiperfiltración y disregulación hormonal relacionada con adipocinas. La pérdida de peso se ha relacionado con disminución de la albuminuria; 4. Restricción proteica: la nutrición es compleja ya que requieren restricción en el consumo de carbohidratos, dieta baja en sal y baja en lípidos para control de la obesidad, así como restricción de proteínas a 0.8g/kg/día en pacientes con deterioro de la Tasa de filtrado glomerular (GFR); 5. Suspender el tabaquismo: se ha relacionado al tabaquismo con la progresión de la enfermedad mediado por estimulación del estrés oxidativo.

Uno de los principales factores de riesgo para la progresión de la enfermedad renal en diabéticos es el inicio y persistencia de la proteinuria. El bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) mediante el uso de IECAs y ARA II han mostrado reducir la proteinuria y se utilizan como primera estrategia para este fin. Sin embargo el bloqueo del SRAA no es la única forma de evitar la proteinuria, por lo que se han propuesto múltiples tratamientos que interfieren con las vías de inflamación y estrés oxidativo, lamentablemente muchos estudios han dado conclusiones incompletas o requieren validación. Entre los tratamientos disponibles se encuentran: *metilbardoaxolona*, antioxidante, sólo evaluado en dos estudios, BEACON y BEAM, donde se suspendió su uso por efectos adversos cardiovasculares e incremento de proteinuria; *paricalcitol*, activador del receptor de vitamina D, la vitamina D tiene efectos en la regulación del sistema inmunológico y la inflamación, se ha encontrado al receptor de vitamina D en podocitos, estudios pequeños, incluido el estudio VITAL, han mostrado la reducción de proteinuria usado en conjunto con IECA; *pentoxifina*, fosfodiesterasa inhibidora del factor de necrosis tumoral, ha demostrado disminuir la proteinuria en algunos estudios pequeños, siendo el más representativo PREDIAN, donde se sugiere que debe utilizarse como adición al bloqueo del SRAA como fármaco de primera línea.

El incremento en el conocimiento de la fisiopatología de la falla renal ha llevado al estudio de nuevas moléculas entre las que se incluyen antagonistas de receptor de endotelina, moduladores de factores de transcripción, antifibróticos y antiinflamatorios, inhibidor de formadores de productos avanzados de glucosilación (AGEs) y antioxidantes, la mayoría son fármacos en investigación. Dentro de los fármacos antioxidantes se encuentran análogos de vitaminas y N acetil cisteína, ambos con resultados controversiales. El alopurinol ha mostrado resultados más promisoros, ya que ha demostrado su eficacia en prevenir eventos vasculares y enlentecer la pérdida de la función renal en algunos estudios, incluyendo algunos con pacientes diabéticos. Actualmente se encuentran en desarrollo el estudio PEARL y FEATHER para investigar el uso de alopurinol y febuxostat en nefropatía diabética.

El ácido úrico es el producto final de la oxidación del metabolismo de las purinas y se excreta vía renal, por ello la disminución en la GFR lleva a elevación de los niveles séricos de ácido úrico. Sin embargo en los últimos años se ha propuesto que el ácido úrico por sí mismo juega un papel causal en la

fisiopatología de la enfermedad renal crónica. Aún no está claro si los cambios relacionados con el ácido úrico son reversibles tratando la hiperuricemia. Los cambios relacionados con el ácido úrico incluyen disminución en la expresión de E cadherina en las células epiteliales perdiendo así el contacto célula a célula de las células tubulares, haciendo que sean incapaces de secretar sustancias como óxido nítrico para incrementar el flujo sanguíneo renal; además causa cambios oxidativos dependientes de NADPH. Estudios en animales demuestran que las ratas con hiperuricemia presentan engrosamiento de las arteriolas, lo que conlleva a menor flujo sanguíneo, menor dilatación, mayores presiones arteriales sistólicas (TAS) y mayores niveles de proteína C reactiva (PCR), y disminución de la GFR. Los niveles de ácido úrico se relacionan inversamente con la función endotelial, resultando en disminución en la vasodilatación lo que empeora la función renal. Por otro lado, la función endotelial mejora con el uso de inhibidores de xantina oxidasa y con la reducción en niveles de ácido úrico. Otro mecanismo propuesto de daño renal es por la vía de la fructosa: el ácido úrico incrementa la habilidad de la fructosa para aumentar los depósitos grasos; cuando la fructosa se metaboliza por fructocinasa genera oxidantes y ácido úrico, estimula la expresión de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP1) en células del túbulo proximal, favoreciendo la migración de monocitos y macrófagos. El ácido úrico causa disfunción endotelial, proliferación de músculo liso vascular, incremento de interleucina 6 (IL6), altera la producción de óxido nítrico, todo lo cual conlleva a la progresión de la enfermedad renal.

Sin embargo no se sabe si el tratamiento de la hiperuricemia puede modificar la progresión de la enfermedad renal. Algunos estudios en ratas han mostrado que el tratamiento con alopurinol evita el incremento en la fibrosis intersticial en el contexto de hiperuricemia en comparación con ratas que no lo tomaron. En seres humanos Goicochea mostró en 100 pacientes con ERC que el tratamiento con alopurinol no modificó la GFR, sin embargo los pacientes no tratados empeoraron la GFR en 24 meses. Además el grupo en tratamiento con alopurinol tuvo menos eventos cardiovasculares que el grupo no tratado. Muchos estudios han mostrado que el ácido úrico es una causa potencial de empeoramiento de la falla renal; las elevaciones en el ácido úrico cambian la arquitectura de la histología renal y la función endotelial. En las guías de práctica clínica del *Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)* 2012 para la evaluación del manejo de la enfermedad renal crónica se declara que hay insuficiente evidencia para recomendar el uso de alopurinol para retrasar la progresión de la ERC.

MARCO TEÓRICO

La ERC es un problema con incremento en incidencia y prevalencia que limita la longevidad e incrementa los costos en el sistema nacional de salud. Uno de cada 6 adultos mayores de 25 años tiene algún grado de ERC y 11% de la población en USA padece de esta enfermedad con un espectro histológico variable que incluye atrofia tubular, fibrosis intersticial, glomeruloesclerosis, vasculopatía y reducción en la regeneración celular (1). Los pacientes con ERC tienen 20 veces mayor mortalidad cardiovascular que la población general (2). Se han estudiado nuevos biomarcadores diagnósticos de ERC, entre ellos cistatina C, que predice la progresión a ERC terminal; proteína b-trace, que es más sensible que creatinina para medir la GFR pero menos sensible que cistatina C; NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalina), marcador de túbulo distal, que se eleva además en lesión renal aguda, enfermedad poliquística e IgA; proteína LFABP (liver type fatty acid binding protein), marcador de daño tubular proximal en DM, hipertensión arterial sistémica (HAS) y daño tubulointersticial; nefrina y podocina para daño podocitario y podocalixina para IgA, nefropatía lúpica y glomerulonefritis postestreptocócica; factor transformante beta 1 (TGF- β 1), que aumenta con el depósito de matriz extracelular intersticial; factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) con papel fosfatúrico, que suprime la 1 α -hidroxilasa en túbulo proximal en etapas tempranas de la ERC, incluso antes del aumento de fósforo; proteína C reactiva (PCR), marcador de inflamación que aumenta en ERC y finalmente el ácido úrico que no sólo se eleva en ERC sino que tiene un papel en su fisiopatología (3). Dada la alta prevalencia de la ERC es necesario identificar nuevos factores de riesgo modificables que puedan disminuir la incidencia de esta enfermedad (4).

Al hablar de retraso en la progresión de ERC existen dos objetivos primordiales: 1, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), el cual se ha cubierto con agentes inhibidores del RAAS o antagonistas de receptor angiotensina II (ARAI); y 2, terapias antioxidantes, en el que se incluyen vitamina E, omega 3, N-acetil cisteína (NAC), que es precursor de antioxidantes endógenos, co-enzima Q10 y el alopurinol (5).

En la última década se ha estudiado la influencia del ácido úrico en HAS, enfermedad cardiovascular y ERC (6). La uremia y el ácido úrico son fuentes de estrés oxidativo. El estrés oxidativo se presenta al haber una mayor producción de radicales libres de oxígeno (ROS), a través de disfunción mitocondrial que empeora con la edad, diabetes e inflamación; y reducción de defensas antioxidantes. En el riñón, el estrés oxidativo promueve la apoptosis, senescencia y fibrosis por medio de fosforilación, metilación, acetilación, ubiquitinización y O-glcNAcilación. La disfunción mitocondrial lleva a reducción de ATP y su potencial redox. En la nefrona, la región más susceptible es el tubulo proximal (5).

El 50% de pacientes con ERC etapa G5 tienen hiperuricemia (7). El ácido úrico es el producto final de la oxidación de las purinas, se elimina 70% vía renal y 30% vía intestinal. La mayoría de los mamíferos lo metaboliza a alantoína por medio de la enzima uricasa, la cual se perdió por diversas mutaciones en hombres y primates hace más de 15 millones de años por lo que los seres humanos y primates tenemos mayores niveles séricos de ácido úrico que el resto de los mamíferos. Las causas de hiperuricemia incluyen factores ambientales como ayuno, dietas cetogénicas, dieta rica en purinas, dieta alta en fructosa, bebidas alcohólicas (6, 8); el mecanismo es que tras la fosforilación de fructosa a fructosa-1-fosfato por fosfofructocinasa hay depleción de ATP, con aumento de AMP intracelular y monofosfato inosina (IMP) y con ello aumento del ácido úrico intracelular y aumento de niveles séricos de ácido úrico (9); también se incluyen fármacos como diuréticos, salicilatos, ciclosporina, ácido nicotínico; enfermedades como obesidad y resistencia a insulina, ya que la insulina disminuye la excreción de uratos, ERC por retención de ácido úrico, enfermedades de rápido recambio celular, factores epigenéticos como mutaciones de uromodulina (en relación a enfermedad renal quística medular o nefropatía hiperuricémica familiar juvenil), mutaciones en xantina oxidasa o polimorfismos en los transportadores de ácido úrico (UAT), OAT1 y OAT3 (secreción tubular) y URAT1 (resorción tubular proximal). (tabla 1). (6,8,9)

Table 1 Causes of hyperuricemia

Drugs: Diuretics, salicylates, pirazinamide, cyclosporine, nicotinic acid
Diet: Excess intake of purine rich foods, such as animal internal organs, sweetbreads, anchovies, sardines, liver, beef kidneys, brains, meat extracts, herring, mackerel, game meats, beer and alcoholic beverages
High dietary fructose intake
Ketogenic diet
Starvation
Reduced excretion due to chronic kidney disease
Malignancies, polycythaemia vera, haemolytic anaemias and other conditions with a rapid cellular turnover
Genetic causes: Mutations in enzymes involved in purine metabolism, such as xanthine oxidase, urate transporter/channel, organic anion transporters 1 and 3 and urate transporter 1, UMOD associated renal diseases, phosphofructokinase deficiency
Lead toxicity

El ácido úrico es un agente antioxidante en plasma, puede neutralizar oxidantes como superóxido, radical hidroxilo y peroxinitrato, sin embargo con este último genera nuevos radicales libres incluyendo radicales triuretocarboxil y aminocarboxil. Paradójicamente, a nivel intracelular tiene efectos pro-oxidantes, promueve la generación de oxidasas NADPH, generación de ROS, disfunción mitocondrial, incrementa alarminas y activa receptores Toll-like. El factor nuclear kb (NFKb) activado por ROS, promueve la inflamación con generación de IL6 y 8, mediadores vasoactivos, factores quimiotácticos y oxidantes, e induce quimiocinas en células tubulares e inflamación intrarrenal, favoreciendo así la progresión de la enfermedad renal (8,10).

Estudios en animales han demostrado hechos interesantes. El ácido úrico alto en ratas induce hipertensión glomerular, arterioesclerosis, que consiste en disfunción endotelial con depósito de matriz, colágena y fibrosis en arteriolas así como proliferación de células de músculo liso con estrechamiento luminal, isquemia distal, alteraciones en la autoregulación, daño glomerular y fibrosis tubulointersticial; y al disminuir el ácido úrico se retrasa la progresión de ERC. Se pensaba que el daño renal era por depósito de cristales en los tubulos e intersticio y se adjudicaba a que el aumento del ácido úrico en la enfermedad renal solo se debía a retención por disminución en la depuración, pero posteriormente se confirmó daño asociado al ácido úrico sin la presencia de cristales. Al elevar el ácido úrico en animales se induce estrés oxidativo y disfunción endotelial, HAS aumento en las resistencias

vasculares renales, disminución del flujo sanguíneo renal, activación del RAAS local y sistémico, glomerulosclerosis y enfermedad intersticial, empeorando así la proteinuria (8).

La hiperuricemia puede inducir hipertensión arterial a través de activación del RASS, directamente disminuyendo la síntesis de óxido nítrico neuronal en aparato yuxtaglomerular, o indirectamente a través de la disminución de la perfusión renal consecutivo a la proliferación de células musculares vasculares de la arteriola aferente o a través de la inducción de ciclooxigenasa 2 en la mácula densa de las arteriolas (11). El ácido úrico además estimula al sistema inmune innato a través de las células CD 8, y promueve la síntesis de proteína quimioatrayente de monocitos 1 y FNT- α . También tiene un rol en lesión renal aguda (AKI), síndrome metabólico, estatohepatitis no alcohólica y HAS. Se ha sugerido que con función renal normal, el ácido úrico puede predecir el desarrollo de ERC, el rechazo del injerto en pacientes con rechazo crónico, albuminuria en pacientes diabéticos y desarrollo de enfermedad cardiovascular y ERC pero no siempre progresión de la misma (8, 11).

La incubación de células musculares lisas vasculares en ácido úrico estimula su proliferación, estrés oxidativo, producción de endotelina 1 y angiotensina II (ATII). En modelos murinos se ha observado que la vasoconstricción, edema arteriolar e hipertensión glomerular son parcialmente reversibles con febuxostat (6,7, 9)

En otro experimento con ratas hiperuricémicas y cultivos de células renales tubulares para valorar los efectos del ácido úrico, se observó que la hiperuricemia se asocia con transición de tejido epitelial a mesenquimatoso con la exposición al ácido úrico durante 4 semanas, antes de que se presente la fibrosis tubulointersticial. El alopurinol inhibe esos cambios en 6 semanas. La fibrosis tubulointersticial en ratas hiperuricémicas se previno con alopurinol. Además se observó que el probenecid bloquea la entrada del ácido úrico a las células y su efecto pro-transición de células epiteliales a mesenquimatosas, por lo que se piensa que el ácido úrico intracelular es responsable de los cambios observados (12).

Se han hecho otros estudios importantes en ratas: Nakagawa et al y Khosla observaron que la disminución del ácido úrico con alopurinol puede disminuir el riesgo cardiovascular en modelos murinos. Kang probó que el alopurinol y la benzydaronna disminuyen los niveles de ácido úrico y previenen la fibrosis intersticial (13).

En humanos, el ácido úrico fue relacionado inicialmente con ERC a inicios del siglo 20, desde que Gudzent, en 1928, describió la nefropatía gotosa en 99% de las autopsias de pacientes con gota, encontrando fibrosis intersticial, glomerulosclerosis y arterioloesclerosis, así como fibrosis de la íntima y engrosamiento capilar. (14)

Mazzali probó que la hiperuricemia empeora los efectos de hialinosis arteriolar y enfermedad tubulointersticial de la ciclosporina. Jalala probó que por cada 1mg de incremento de ácido úrico en suero se aumenta 80% el riesgo de desarrollar albuminuria. Fiociello probó que en los cuartiles más altos de ácido úrico la GFR se pierde más, pero no encontró relación de ácido úrico con progresión o regresión de ERC. Madero observó que la hiperuricemia de 8.4mg/dl a 15.6mg/dl se asocia a mayor mortalidad pero no a progresión de ERC. Liu tampoco encontró relación con la progresión de ERC (13).

Múltiples estudios han demostrado cambios histopatológicos asociados a la hiperuricemia, sin embargo existe poca evidencia epidemiológica para demostrar que la hiperuricemia sea un factor de riesgo independiente para progresión de ERC, incluyendo a pacientes posoperados de trasplante renal (14) (tabla 2 y 3) (6).

Table 2 Epidemiological studies linking uric acid to chronic kidney disease

Ref.	Numerosity	Major findings
Madero <i>et al</i> ^[28]	840	CKD 3–4 and uric acid correlate with death but not with ESRD
Domrongkitthaiporn <i>et al</i> ^[29]	3499	Hyperuricemia (> 6.29 mg/dL) associated with increased odds (1.68) of reduced renal function
Iseki <i>et al</i> ^[30]	48177	Uric acid > 8 mg/dL increased CKD risk three-fold in men and 10-fold in women
Obermayr <i>et al</i> ^[31]	21475	Uric acid > 7 mg/dL increased risk of CKD 1.74-fold in men and 3.12-fold in women
Hsu <i>et al</i> ^[32]	177750	Higher uric acid quartile conferred 2.14-fold increased risk of ESRD over 25 years
Borges <i>et al</i> ^[33]	385	Elevated uric acid associated with 2.63-fold increased risk of CKD in hypertensive women
Chen <i>et al</i> ^[34]	5722	Uric acid associated with prevalent CKD in elderly
Sturm <i>et al</i> ^[35]	227	Uric acid predicted progression of CKD only in unadjusted sample
Weiner <i>et al</i> ^[36]	13338	Each 1 mg/dL increase in uric acid increased risk of CKD 7%–11%
Chonchol <i>et al</i> ^[37]	5808	Uric acid strongly associated with prevalent but weakly with incident CKD
Bellomo <i>et al</i> ^[38]	900	Each 1 mg increase in uric acid associated with 1.28 odds ratio of reduced e-GFR at 5 years
Ben-Dov <i>et al</i> ^[39]	2449	Uric acid > 6.5 mg/dL in men and > 5.3 mg/dL in women, associated with hazard ratios of 1.36 for all-cause mortality and 2.14 for incident CKD

Table 3 Studies investigating the association between serum uric acid and renal function/graft survival in patients with kidney transplantation

Ref.	Numerosity	Major findings
Gerhardt <i>et al</i> ^[48]	375	Hyperuricemia (> 8.0 mg/dL in men and > 6.2 mg/dL in women), associated with reduced graft survival
Armstrong <i>et al</i> ^[49]	90	UA independent predictor of follow-up e-GFR, but not of e-GFR change over time
Akgul <i>et al</i> ^[50]	133	No association found between serum UA and the development of chronic allograft nephropathy
Saglam <i>et al</i> ^[51]	34	Serum UA associated to development of cyclosporine A nephropathy (biopsy proven)
Akalin <i>et al</i> ^[52]	307	Hyperuricemia 6 mo after transplantation significantly associated with new cardiovascular events and graft dysfunction
Bandukwala <i>et al</i> ^[53]	405	Hyperuricemia associated with cardiovascular events, and, inversely with e-GFR
Karbowska <i>et al</i> ^[54]	78	Hyperuricemia associated with markers of endothelial dysfunction and inflammation
Meier-Kriesche <i>et al</i> ^[55]	1645	UA levels one month after transplantation not associated with follow-up e-GFR, after adjustment for baseline renal function
Haririan <i>et al</i> ^[56]	212	Serum UA during the first six months posttransplant, is an independent predictor of graft survival
Boratyńska <i>et al</i> ^[57]	100	Serum UA not associated to graft survival during 30 mo of follow-up
Kim <i>et al</i> ^[58]	556	Serum UA levels affect graft function, even after adjustment for baseline e-GFR
Wang <i>et al</i> ^[59]	524	Retrospective study: UA significantly lower in patients with longer graft survival

En pacientes con función renal normal, el ácido úrico predice el desarrollo de ERC, rechazo del injerto en pacientes postransplantados con rechazo crónico, albuminuria en diabéticos y desarrollo de ERC y enfermedad cardiovascular pero no siempre progresión (8). Akalin estudio 307 pacientes en Monte Sinai posoperados de trasplante renal durante 4 años, 47% tenía hiperuricemia, con mayor riesgo en hombres, eGFR < 50ml/min, uso de diuréticos, ciclosporina o receptores de donador cadavérico; Akalin no encontró relación con niveles de ácido úrico y nefropatía crónica del injerto. Haririan si encontró relación con pérdida del injerto (HR 1.92), sin embargo, puede existir un sesgo ya que la falla del injerto por si misma puede incrementar los niveles de ácido úrico (13).

En una revisión de Kabul *et al* en 2012, se buscaron estudios para valorar el efecto del alopurinol en la progresión de enfermedad renal crónica de enero de 1960 a junio de 2012. Solo se encontraron 5, dos reportaron sin retraso en progresión con alopurinol, otros dos encontraron retraso en pacientes tratados con alopurinol. El quinto, de Talaat, con 44 pacientes mostró que tras suspender alopurinol para hiperuricemia asintomática aumentaba el deterioro a excepción de los pacientes que se encontraban tomando inhibidores del RAAS. En 1966, 2 estudios comentaron brevemente el uso de alopurinol en ERC, con 10 y 33 pacientes cada uno, sin observar cambios en la GFR con el uso de alopurinol (14).

Sedaghat *et al* hicieron un estudio para investigar la asociación del ácido úrico con deterioro de la función renal y su influencia en hipertensión arterial en 2601 pacientes del estudio Rotterdam, con seguimiento por 6.5 años. Encontraron que por cada mg/dl de aumento en ácido úrico sérico se asocia con deterioro de 0.19ml/min más rápido en la GFR. No fue significativa la asociación entre ácido úrico e incidencia de ERC (HR 1.12 IC 0.98-1.28), pero incorporaron sus resultados a un metaanálisis alcanzando asociación significativa (RR 1.18, IC 1.15- 1.22), y la asociación fue mas fuerte en pacientes con HAS. Para calcular el deterioro de GFR utilizaron la siguiente fórmula : GFR basal- GFR seguimiento/ tiempo entre dos visitas, En los hipertensos hubo asociación entre ácido úrico e incidencia de ERC (HR 1.29 IC 1.14- 1.46) y ausente en normotensos (HR 1.03 IC 0.85- 1.24). No estudiaron albuminuria. El estudio concluye que al bajar los niveles de ácido úrico se puede disminuir la progresión ERC en hipertensos (4).

Goicochea et al hizo un estudio prospectivo, aleatorizado de 113 pacientes con GFR <60ml/min, la mitad asignados a alopurinol 100mg/d y se dio seguimiento por 24 meses. El ácido úrico y la PCR disminuyeron con el uso de alopurinol. La eGFR disminuyó 3.3ml/min/1.73m² en grupo control y aumento 1.3ml/min/1.73m² en el grupo de alopurinol. Además el alopurinol redujo el riesgo cardiovascular en 71% comparado con placebo. El alopurinol disminuyó la progresión de ERC (definido como disminución mayor de 0.2ml/min/1.73m² al mes) en comparación con el grupo control en un modelo de regresión cox ajustado a edad, sexo, DM, ácido úrico, PCR, etiología ERC y albuminuria (HR 0.53 (0.28 a 0.99, P 0.048). No hubo diferencias en la tensión arterial. También redujo la tasa de hospitalización en 62% de los pacientes. Se suspendió en 2 pacientes por efectos gastrointestinales. No hubo cambios en enzimas hepáticas ni hematológicos. No se concluyó si la disminución del ácido úrico pudiera ser efectiva en pacientes con hipertensión de largo plazo. Se encontró una relación inversa entre el ácido úrico y eGFR. Las limitaciones del estudio fueron el uso de estatinas, antiplaquetarios e inhibidores del RAAS. Finalmente concluyen que los datos deben ser confirmados en estudios prospectivos largos y la hipótesis necesita ser confirmada ya que no hay evidencia para tratar a todos los pacientes con hiperuricemia asintomática con alopurinol (15).

Wang hizo un metaanálisis de 11 estudios con 753 pacientes donde observa disminución en creatinina y aumento eGFR con el uso de alopurinol; el estudio J- HEALTH, con 7629 pacientes mostró que a menor nivel de ácido úrico se presentan menos eventos cardiovasculares y mayor eGFR. En el estudio RENAAL Miao et al mostraron que por cada 0.5mg/dl de reducción en ácido úrico se reduce en 6% la probabilidad de doblar la creatinina o de enfermedad renal terminal. (8)

Sezer Siren et al hicieron un estudio transversal con 96 pacientes con ERC 3 y 4 para valorar los efectos de alopurinol en la función renal. La GFR media fue de 44ml/min. Se dio seguimiento durante 12 meses. Los niveles de ácido úrico y PCR disminuyeron con alopurinol, la GFR media aumento 3.3ml/min/1.73m²/año en usuarios de alopurinol mientras que disminuyó 1.3ml/min/1.73m² en el grupo control. La dosis media de alopurinol fue de 1.5 mg/kg/d (0.7- 3.9mg/kg/d). El ácido úrico bajo de 7.8 a 6.0. No se registraron efectos adversos serios (7).

Rosolowsky encontró mayor ácido úrico en pacientes con daño renal pero ninguna asociación con progresión de albumina urinaria. Siu et al hizo un estudio con 54 pacientes con proteinuria >0.5gr y creatinina >1.4mg/dl con seguimiento a 12 meses a los cuales ministró alopurinol 100 o 200mg. No se observó efectos en proteinuria, sin embargo el grupo de alopurinol tuvo deterioro de GFR en 12% pacientes comparado con 42% del grupo control (5).

Zoppini et al. estudiaron a 1449 pacientes diabéticos con y sin hiperuricemia durante 5 años. La media de ácido úrico fue 284+- 81mcmol/L, eGFR 81+-14ml/min. Los pacientes con hiperuricemia tenían menor duración de diabetes, mayor índice de masa corporal (BMI), triglicéridos, y menor hemoglobina, HDL y eGFR. En sus resultados mostraron que 13.4% desarrollaron ERC, la incidencia fue mayor con hiperuricemia (29.5% vs 11.4% P<0.001). Mas pacientes con hiperuricemia desarrollaron hipertension (98.1% vs 93.7%) la hiperuricemia dobló el riesgo de desarrollar ERC (OR 2.55, 95%CI 1.71- 3.85, p<0.001). Concluyeron que 1-SD en incremento del ácido úrico confiere un riesgo incrementado en 21% de desarrollar ERC (16).

En un estudio de Kanbay se utilizó alopurinol para valorar sus efectos en hipertension, función renal y proteinuria en pacientes sin enfermedad renal. Se valoraron a 59 pacientes hiperuricémicos durante 3 meses a los cuales se les brindó 300mg/día de alopurinol, se midieron proteinuria, GFR, PCR y presión arterial al inicio y al término del estudio. Se tomo a un grupo control de 20 pacientes. En el grupo de alopurinol, los valores de ácido úrico, GFR, tensión arterial sistólica y diastólica y PCR mejoraron significativamente. La excreción de proteínas permaneció sin cambio. No hubo correlación de los cambios en la GFR con cambios en PCR o la tensión arterial en el grupo de alopurinol. El grupo control permaneció sin cambios. Este estudio concluye que al bajar los niveles de ácido úrico se mejora la GFR en pacientes con depuración mayor de 60ml/min, que el alopurinol no tiene efectos en la excreción de proteínas en orina y que bajar el ácido úrico disminuye la PCR. En algunos estudios se ha probado que con función renal normal, tener ácido úrico mayor de 8mg/dl se asocia con incremento en 2.9 veces de riesgo de desarrollar falla renal en dos años y contribuye al desarrollo de enfermedad vascular y aterosclerosis. Finalmente se concluye que el alopurinol resulta benéfico en la función renal, inflamación y tensión arterial en pacientes sin falla renal, independientemente de la excreción de

proteínas y que éste debe ser un componente importante en el manejo de la enfermedad renal crónica (11).

Por otro lado, alopurinol puede inducir efectos adversos severos como síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de hipersensibilidad. La mortalidad SJS es 1- 5%, 25 a 30% para NET y 10% para hipersensibilidad. Las reacciones cutáneas ocurren en 2% de los pacientes. El HLAB*5801 es un marcador de efectos adversos inducidos por alopurinol. En un estudio con 448 pacientes con ERC, 16 (3.6%) experimentaron hipersensibilidad, 2% fueron reacciones adversas graves: 2 SJS, 7 hipersensibilidad;1.6% (7) tuvieron rash maculopapular. HAL-B58 estuvo presente en todos los pacientes con SJS e hipersensibilidad y solo en 9.5% de los tolerantes (OR 179.24 95% 10.1-315). Ninguno de los pacientes con HLA B58 negativo tuvieron efectos adversos. Se concluye al HLAB*5801 con sensibilidad 100%, especificidad 90.7% para efectos adversos, VPP 18% y PPN 100%. La hipersensibilidad ocurre usualmente en las primeras 4 a 6 semanas. No se ha demostrado que exista correlación con la dosis de alopurinol, aunque la posibilidad de que ocurra es 3 a 4 veces mas con ERC. Algunos autores sugieren iniciar con 1.5mg al día por unidad de GFR. Sin embargo es posible que con screening de HLA B58, se podría disminuir la frecuencia de eventos adversos relacionados con el alopurinol (17).

Stamp et. al. hizo un estudio con 45 pacientes con dosis de alopurinol mayores a las ajustadas al aclaramiento renal para mantener el ácido úrico menor de 6mg/dl, se dio seguimiento durante 12 meses. 3 tuvieron rash cutáneo. No se incremento la toxicidad en ningún paciente, incluyendo aquellos con ERC. La dosis final fue 50mg mayor al recomendado en 14%, 100mg en 42%, 200mg en 17%, 300mg en 5% y 400mg en 2%. Dentro de los efectos adversos se encontró que 2 pacientes tuvieron trombocitopenia, 3 eosinofilia leve, ninguno neutropenia. No hubo incremento en aclaramiento de creatinina en ninguno de los pacientes (18).

Existen otras opciones para tratamiento de la hiperuricemia en la enfermedad renal, algunos autores recomiendan febuxostat por ser seguro en ERC, y no requerir ajuste en la función renal aunque todos los inhibidores de xantina oxidasa aumentan la xantina en orina, que puede ser nefrotóxico. Benzbromarona, que no inbide xantina oxidasa, mostro que también mejora marcadores de inflamación y resistencia a insulina, sin embargo es hepatotxico. Tambien pueden utilizarse uricasas recombinantes como rasburicase o pegloticase, con vida media de hasta 14 días (18). (tabla 4) (6)

Table 4 Urate lowering drugs

Pharmacologic options for the treatment of hyperuricemia
Xanthine-oxidase inhibitors: Allopurinol, febuxostat
Uricosuric agents: Probenecid, sulfinpyrazone, benzbromarone
Uricase: Rasburicase, pegloticase
Drugs and contrast media with hypouricemic properties, not primarily intended for the treatment of hyperuricemia
Acetohexamide, azauridine, chlorprothixene, dicumarol, estrogens, fenofibrate, glyceryl guaicolate, iopanoic acid, losartan, meglumine iodapamide, phenylbutazone, salicylates and other NSAIDs, sodium diatrizoate, trimetoprim-sulfamethoxazole

Yood et al. hicieron un analisis post-hoc de 3 estudios para determinar los efectos de pegloticasa en la función renal en pacientes con ERC 3 y 4. Se dividió en 3 grupos: pegloticasa 8mg cada 2 semanas, pegloticasa 8mg cada 4 semanas o placebo. La eGFR permaneció sin cambios en las 3 ramas durante el seguimiento a 6 meses. El número de respondedores fue similar en distintas etapas de ERC. El cambio medio en eGFR en pegloticase cada 2 semanas, 4 semanas o placebo fue de -2.8, -1.1 y -2.7 con p no significativa 0.6. (19).

Se han hecho estudios para evaluar los efectos de alopurinol con objetivos no renales:

Mehmet et al. hicieron un estudio donde ministraron 300mg de alopurinol a 30 sujetos con hiperuricemia asintomática sin historia de gota durante 4 meses y los compararon con 37 hiperuricemicos y 30 normouricemicos. Alopurinol redujo acido úrico, TAS, aumento la dilatación mediada por flujo (FMD) que es un marcador de función endotelial, incremento en eGFR. Se excluyeron a personas con comorbilidades y que tuvieran factores confusores como uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (iECAs) ARAII, diabetes, tabaquismo. no encontraron mejoría

en parámetros como PCR, proteinuria o tensión arterial diastólica (TAD). En conclusión el alopurinol puede mejorar la función endotelial en sujetos con hiperuricemia asintomática y mejorar la GFR sin falla renal. También bajó la TAS en 10mmHg a comparación de 6mmHg sin tratamiento. Un estudio ya había detectado que puede bajar la presión en adolescentes recién diagnosticados. Benzbromato, no inhibe xantina oxidasa, y mostro que también mejora marcadores de inflamación y resistencia a insulina (20) .

Kao et al. hicieron un estudio con 53 pacientes donde administraron alopurinol 300mg/día o placebo durante 9 meses. Se midió hipertrofia ventricular izquierda (HVI) con índice de masa ventricular izquierda por resonancia magnética y función endotelial con FMD de arteria braquial. Alopurinol disminuyó hipertrofia ventricular izquierda ($p= 0.036$) y mejoró la función endotelial ($p= 0.009$). El principal determinante de HVI es la poscarga en el ventrículo izquierdo, por lo que al mejorar la compliance arterial y la función endotelial puede reducir la HVI. En este estudio 3 pacientes (7%) presentaron rash o artralgia con 300mg/d, eran ERC 3. No hubo relación en los cambios de uratos y la masa ventricular izquierda ni FMD, ni velocidad de onda de pulso. La función renal fue estable en todos, tanto TAS como TAD disminuyeron de forma discreta en ambos, pero los de alopurinol tuvieron más discontinuación de antihipertensivos. PCR y cistatina C no cambiaron. Los uratos cambiaron 41%. La importancia de este estudio radica en que la hipertrofia del VI aumenta 3 veces la mortalidad cardiovascular, ya que es arritmogénica, disminuye perfusión coronaria, da falla diastólica, dilatación atrial, fibrilación auricular y embolismos (2).

Filippatos et al. tomaron una cohorte de 1442 pacientes con falla cardíaca del estudio Beta Blocker Evaluation of Survival Trial; se utilizó una cohorte pareada de 630 pacientes con y sin hiperuricemia. Se asoció el pronóstico renal durante 25 meses en pacientes con y sin falla renal. La hiperuricemia aumenta el riesgo de mortalidad de todas las causas y hospitalización por falla cardíaca HR 1.44 (1.12- 1.85, $p 0.005$) y 1.27 (1.02- 1.58, $p 0.03$) respectivamente. La hospitalización por empeoramiento de falla cardíaca ocurrió en 42 y 35% pacientes con y sin hiperuricemia (HR 1.02- 1.58). La muerte en pacientes no renales ocurrió en 30 y 23% de pacientes con y sin hiperuricemia (HR 1.40, 1.08- 1.82) y en 41 y 40% de los pacientes renales con y sin hiperuricemia (HR 0.70- 1.31). Las hospitalizaciones por falla cardíaca ocurrieron en 41 y 31% de pacientes no nefropatas con y sin hiperuricemia (HR 1.19- 1.86) y en 45 y 43% de pacientes renales con y sin hiperuricemia (0.74- 1.33). La hiperuricemia se asocia con aumento en mortalidad y hospitalización en pacientes sin ERC, y no hay asociación en pacientes con ERC (21)

El mejoramiento de la función endotelial con el uso de alopurinol se demostró en un estudio de Kahi et al. . El incremento de la rigidez arterial resulta en mayores presiones sistólicas, mayores fluctuaciones de presión, hipertrofia miocárdica y fibrosis. La disfunción endotelial por el estrés oxidativo e inflamación crónica y productos avanzados de glucosilación, y activación del RAAS, incrementa la rigidez arterial. Durante la generación de ácido úrico por xantina oxidasa se generan especies reactivas de oxígeno que lleva a disfunción endotelial y daño vascular. El alopurinol mejora la disfunción endotelial, disminuye masa ventricular y puede retrasar la progresión de la ERC. El mecanismo sería disminuyendo la rigidez arterial y el estrés oxidativo, y por lo tanto, con producción de AGP. Kahi determinó la rigidez arterial en 422 pacientes con ERC por medio de la velocidad de onda de pulso carótida- femoral (PWV). 18% de los pacientes recibían alopurinol, 61% 100mg al día; ellos tuvieron menor presión de pulso periférico y central, menor TAS y menor PWV. La rigidez arterial se incrementa en pacientes con ERC y es un predictor de enfermedad cardiovascular y mortalidad. la hiperuricemia asintomática se asocia con aumento de enfermedad cardiovascular. Los efectos adversos registrados fueron 3 ataque gotoso, 2 rash cutáneo, 1 diarrea. Se concluye que la edad, presión de pulso periférica y uso de alopurinol se asocia independientemente con PWV. No hay una relación directa entre los niveles de ácido úrico y PWV. No hubo correlación entre ácido úrico y PCR (22)

Kanbay et al hicieron un estudio con 263 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 3-5 no diabéticos para medir asociación entre ácido úrico y disfunción endotelial medido por FMD por ultrasonido. Se excluyeron diabéticos, pacientes con complicaciones vasculares y pacientes con fármacos que interfieran con función vascular. Se observó que existe correlación inversa entre eGFR-MDRD y niveles de ácido úrico ($r=-0.49$, $p <0.001$), y que persiste tras ajuste a edad, género, tabaquismo, LDL, colesterol, PCR, TAS, proteinuria. La enfermedad renal crónica provoca defectos en disponibilidad NO endotelial, reduce NO en células endoteliales cultivadas inducida por estrés oxidativo

intracelular e inflamación. Los inhibidores de xantina oxidasa mejoran la función endotelial en hiperuricemia asintomática, diabetes, falla cardíaca, SAOS. En este estudio la FMD correlaciona inverso con ácido úrico ($r=-0.49$ $p < 0.001$), eGFR ($r=-0.59$, $p < 0.001$), hsPCR ($r=-0.33$, $p < 0.001$), TAS ($r=-0.20$, $p = 0.001$) y albúmina sérica ($r = 0.31$, $p < 0.001$). En un análisis de subgrupo excluyendo a pacientes con hiperuricemia, la FMD se mantuvo menor en pacientes con niveles más altos de ácido úrico. El estudio concluye que la disminución de eGFR retiene ácido úrico y dimetilarginina, una toxina urémica que interfiere con NO sintasa (23)

Además se ha postulado que la hiperuricemia y dieta alta en fructosa se asocia a demencia microvascular y enfermedades vasculares cerebrales. En la ERC son factores independientes para deterioro cognitivo la anemia, hipertensión, diabetes y desnutrición. Se ha postulado a la hipertensión como causa de enfermedad arteriolar que causa disregulación del flujo sanguíneo renal en la fisiopatología de deterioro cognitivo y ERC, pero el ácido úrico podría ser otro factor. Se tomaron 247 sujetos a los cuales se les realizó el standarized mini mental state examination (SMMSE) encontrando que los pacientes con incremento en el ácido úrico tenían peor función cognitiva, una relación débil pero estadísticamente significativa. También se relacionó con edad, educación, eventos vasculares cerebrales previos. El riesgo de demencia en parte se debe a las comorbilidades y el alopurinol podría actuar como reductor del riesgo de demencia (10).

JUSTIFICACIÓN

Existe una creciente incidencia y alta prevalencia de diabetes mellitus dos en la población general, siendo afectados un 30% de los pacientes con nefropatía diabética tras 15 años del inicio de la enfermedad. La población mexicana tiene especial susceptibilidad para padecer diabetes y en muchas ocasiones se acompaña de hipertensión y obesidad; estas enfermedades favorecen la liberación de citocinas, factores profibróticos, inflamatorios y factor de crecimiento endotelial vascular, que juegan un rol en la ocurrencia y progresión de la nefropatía diabética. En pacientes diabéticos, la hiperuricemia se acompaña de enfermedad vascular periférica, hipertensión, hipertrigliceridemia, niveles altos de hemoglobina glucosilada, albuminuria más severa, disminución en la GFR y un inicio temprano o progresión rápida de la nefropatía diabética. La prevalencia de hiperuricemia es especialmente alta en mujeres diabéticas. Algunos estudios en ratas hipertensas han mostrado que el alopurinol disminuye el daño renal a nivel histológico y mejora la función renal.

Dado que los pacientes diabéticos tienen niveles elevados de ácido úrico y su papel en la progresión del daño vascular y glomerular se diseñó este estudio para evaluar los efectos del alopurinol en la disminución de la proteinuria en pacientes con diabetes tipo 2 y su efecto para retardar la progresión de la enfermedad renal crónica medido como deterioro de la tasa de filtrado glomerular en comparación con pacientes que no consumen alopurinol. Encontrar fármacos de uso ya aprobado que sean económicos y muestren beneficio en el retraso de la progresión de la enfermedad renal, llevará a reducción de costos en el tratamiento de enfermos renales avanzados, así como un beneficio en la salud de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El ácido úrico se ha asociado con disfunción endotelial, disminución de óxido nítrico, hipertensión glomerular y fibrosis tubulo intersticial, por lo que bloquearlo con medicamentos como el alopurinol podría tener efectos benéficos renales a nivel histológico y funcional. El alopurinol es útil para disminuir la proteinuria y disminuir la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía diabética etapas G3 y G4

OBJETIVOS

A. Objetivos Generales.

1. Determinar la efectividad del alopurinol para disminuir la albuminuria en pacientes con diagnóstico de nefropatía diabética G3y G4.

B. Objetivos Particulares.

1. Evaluar el uso de alopurinol en la disminución del deterioro de la función renal, disminución en tensión arterial sistólica y diastólica, eventos cardiovasculares y ácido úrico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Es un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, comparativo, abierto.

Población estudiada

- Universo: consiste en pacientes provenientes del servicio de Consulta Externa de Nefrología, con diagnóstico de enfermedad renal crónica por nefropatía diabética estadios 3 y 4, que presenten proteinuria; los cuales se asignaran a un subgrupo – con y alopurinol y grupo de tratamiento estándar- de forma aleatorizada.
- Muestra: Se calculó asumiendo un alfa (valor de p) de 0.05, una potencia del 80%, una desviación estándar por grupo +/- 800mg (26) y aplicando la fórmula de 2 medias tenemos 20 pacientes por grupo.

Criterios de inclusión.

1. Mayores de 18 años
2. Enfermedad renal crónica por nefropatía diabética estadio 3 o 4, con albuminuria.
3. Que hayan aceptado el seguimiento durante 6 meses a partir de la fecha de inicio del fármaco
4. Función renal estable en los últimos 3 meses (menor del 50% variabilidad en creatinina).
5. Que firmen consentimiento informado.

Criterios de no- inclusión

1. Que se encuentren tomando inhibidores de xantina oxidasa o fármacos relacionados con control ácido úrico (rasburicasa, febuxostat, ciclosporina, azatioprina u otros inmunosupresores)
2. Pacientes con diagnóstico de gota.
3. Pacientes con leucopenia al inicio del estudio.
4. Antecedentes de hipersensibilidad a alopurinol o Sx Steven- Johnson previo.
5. Pacientes con descontrol glucémico severo, hipertensivo o anemia severa.
6. Pacientes que hayan presentado proceso algún inflamatorios en los últimos 3 meses
7. Pacientes con VIH ó insuficiencia hepática crónica

Criterios de eliminación

1. Individuos que hayan suspendido el tratamiento con alopurinol (de forma voluntaria o por indicación médica).
2. Que presenten reacciones adversas al alopurinol (leucopenia, rash cutáneo o Steven Johnson) o hipersensibilidad definida como 2 de: empeoramiento de la función renal, daño agudo hepatocelular, rash, ó un par de fiebre, eosinofilia, leucocitosis.
3. Que no hayan completado el seguimiento por 6 meses.
4. Pacientes que durante el seguimiento hayan presentado eventos de lesión renal aguda por cualquier causa.

Definición operacional de variables:

Independientes: uso de alopurinol (cualitativa)

Dependientes: albuminuria (cuantitativa continua), tasa de filtrado glomerular (cuantitativa continua), tensión arterial sistólica (cuantitativa continua), tensión arterial diastólica (cuantitativa continua), eventos cardiovasculares: infarto agudo al miocardio, stroke (variable cualitativa), ácido úrico plasmático (cuantitativa continua).

Covariables: Tabaquismo, hemoglobina, hemoglobina glucosilada, uso de IECA/ARA II, edad, IMC.

Ensayos

Se tomaron laboratorios iniciales: creatinina, BUN, ácido úrico, albuminuria y proteinuria en orina de 24 hrs, así como controles a los 3 y 6 meses de seguimiento.

Se calculó la tasa de filtrado glomerular por medio de la fórmula CKD-EPI de forma basal, a los 3 y 6 meses de seguimiento.

PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

1. Se reclutaron pacientes consecutivos de la consulta externa de nefrología en seguimiento por enfermedad renal crónica por nefropatía diabética y se aleatorizaron en dos grupos (software-computadora), uno a uno: experimental con alopurinol y control con tratamiento estándar, el primero recibió tratamiento con alopurinol 100mg/día independientemente de sus niveles séricos de ácido úrico basales. El segundo no recibió alopurinol. El resto de su tratamiento se siguió de forma habitual con cambios en medicamentos antihipertensivos, diuréticos, estatinas u otros según la decisión de su médico tratante.
2. Se solicitó al paciente el consentimiento informado para el tratamiento con alopurinol el cual fue firmado por el paciente y un testigo.
3. Se tomaron laboratorios basales de forma ambulatoria para biometría hemática, química sanguínea y proteinuria/ albuminuria en orina de 24 hrs.
4. A todos los pacientes se les dió seguimiento trimestral por parte de los investigadores durante 6 meses con determinación de biometría hemática, química sanguínea y recolección de orina en 24 hrs a los 3 y 6 meses del estudio.
5. Se registraron en forma basal y en los seguimientos a 3 y 6 meses los siguientes datos: edad, peso, talla, IMC, tabaquismo actual, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, uso de antihipertensivos, hemoglobina, glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, creatinina, BUN, ácido úrico, proteinuria/albuminuria en orina de 24 hrs, tasa de filtrado glomerular estimada por CKD EPI, presencia de eventos cardiovasculares y los efectos adversos relacionados con el tratamiento (rash cutáneo, síndrome Steven- Johnson) así como todas las causas de muerte en caso de presentarse. Los pacientes tuvieron acceso al servicio médico de urgencias en caso de así requerirse en todo momento del estudio.
6. Se obtuvo el registro de eventos cardiovasculares durante este tiempo, número de hospitalizaciones por cualquier causa o defunciones.
7. Se comparó la tasa de filtrado glomerular basal y a los 6 meses en ambos grupos, así como disminución o mantenimiento de la proteinuria en ambos grupos. . No hubo eventos adversos registrados durante el seguimiento y ningún paciente fue hospitalizado por causa alguna ni tuvieron eventos cardiovasculares o muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron como promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se expresaron como porcentaje; para comparar las medias entre los dos grupos se usó T de Student para grupos independientes; se usó el coeficiente de correlación de Pearson para las asociaciones entre proteinuria y Depuración de Creatinina y con ácido úrico, y creatinina con proteinuria. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los datos demográficos de los pacientes. En cada grupo hubo 10 hombres y en cada grupo hubieron 8 mujeres en grupo con alopurinol y 7 mujeres en grupo estándar. El rango de edades fue de 35 a 81 años; con edad media de 57.6 ± 10.5 años en alopurinol y 60.2 ± 9 años en grupo estándar. El peso de los pacientes fue de 51 a 101 kg, con peso medio de 78.77 ± 14.63 en el grupo con alopurinol y 67.17 ± 12.08 en el grupo estándar. El peso medio fue mayor en el grupo de estudio que en el grupo estándar, con un IMC de 29.88 ± 5.34 en el grupo control y 26.98 ± 2.89 en el grupo control. Los pacientes no fueron diferentes en el grupo control y en el grupo de estudio en cuanto a edad, sexo, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, hemoglobina, hemoglobina glucosilada. Los pacientes en grupo con alopurinol tuvieron mayores niveles de creatinina (2.24 vs 1.95mg/dl), BUN (41.05 vs 31.60mg/dl), ácido úrico (7.21 vs 6.20mg/dl) y proteinuria (2.41 vs 2.10gr/día), en comparación al grupo estándar. Por el contrario el grupo estándar tuvo mayor prevalencia de tabaquismo (11.76% vs 0%), mayor uso de iECAS (64.7% vs 50%), y mayor tasa de filtrado glomerular (36.5ml/min vs 34.2ml/min) en comparación con el grupo control. **(Tabla 1)**. A los 3 meses de seguimiento se registró la disminución de los niveles de ácido en el grupo con alopurinol de un valor basal de 7.21 ± 1.78 a 6.3 ± 1.7 , mientras que el grupo estándar subieron los niveles de un valor basal de 6.2 ± 1.46 a 7.33 ± 1.66 ; en el resto de las variables analizadas no hubo diferencias entre ambos grupos. **(Tabla 2)**. A los 6 meses de seguimiento los pacientes del grupo con alopurinol presentaron niveles de ácido úrico de 5.7 ± 1.05 , vs 7.74 ± 1.85 del grupo estándar ($p 0.001$; 95% IC -3.07 a -1.01); proteinuria en grupo con alopurinol de 2.07 ± 1.71 vs 2.78 ± 2.06 del grupo estándar ($p 0.29$; 95% IC -1.98 a 0.62); creatinina en grupo con alopurinol de 2.72 ± 1.32 vs 2.67 ± 1.19 del grupo estándar ($p 0.91$; 95% IC -0.82 a 0.91) y depuración de creatinina en grupo con alopurinol de 27.62 ± 13.13 vs 28.24 ± 14.33 del grupo control ($p 0.89$; 95% IC -10.06 a 8.82). **(Tabla 4)**. No hubo diferencias entre ambos grupos en tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, glucosa, hemoglobina glucosilada y BUN a los 6 meses de seguimiento. **(Tabla 3)**.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Característica	Con alopurinol (N=18)	Control (sin alopurinol) (N=17)
Edad (años)	57.61 ±10.50	60.29 ±9.0
Masculino no. (%)	10 (55.5%)	10 (58.82%)
Peso (kg)	78.77 ±14.63	67.17 ±12.08
IMC (kg/m ²)	29.88 ±5.34	26.98 ±2.89
Tabaquismo no. (%)	0 (0)	2(11.76%)
TA sistólica (mmHg)	127.5 ± 22.93	125.35 ±23.33
TA diastólica (mmHg)	75.5 ± 11.24	73.35 ± 9.90
Uso de IECA/ARA II no. (%)	9 (50%)	11 (64.7%)
Hemoglobina	13.19 ± 1.31	12.96 ± 1.42
Hb1Ac	8.45 ± 2.35	8.19 ± 2.16
glucosa	141.16 ±37.32	145.29 ± 66.95
Creatinina (mg/dl)	2.24 ±0.72	1.95 ± 0.60
BUN	41.05 ± 16.16	31.6 ± 8.82
Proteinuria (gr)	2.41 ± 1.79	2.1 ±1.34
Ácido úrico (mg)	7.21 ±1.78	6.2 ± 1.46
GFR CKD-EPI (ml/min)	34.26 ± 13.30	36.58 ± 14.75

Tabla 1. Características basales de los pacientes al inicio del estudio.**Tabla 2. Características de los pacientes a los 3 meses**

Característica	Con alopurinol (N=18)	Sin alopurinol (N=17)
Edad (años)	57.61 ±10.50	60.29 ± 9.00
Masculino no. (%)	10 (55.5%)	10 (58.82%)
Peso (kg)	78.77 ±14.63	67.17 ±12.08
IMC (kg/m ²)	29.88 ±5.34	26.98 ± 2.89
Tabaquismo no. (%)	0 (0)	2(11.76%)
TA sistólica (mmHg)	130.33 ±12.05	130.47 ± 26.86
TA diastólica (mmHg)	75.77 ± 8.71	72.64 ±11.15
Uso de IECA/ARA II no. (%)	9 (50%)	11 (64.7%)
Hemoglobina	13.19 ± 2.2	12.97 ± 1.62
Hb1Ac	8.74 ± 1.77	7.62 ± 1.15
glucosa	134.61 ±5.63	142.64 ± 66.16
Creatinina (mg/dl)	2.44 ± 0.97	2.32 ± 0.74
BUN	42.88 ± 15.47	34.76 ± 9.01
Proteinuria (gr)	2.52 ± 1.93	2.65 ± 1.67
Ácido úrico (mg)	6.3 ± 1.7	7.33 ± 1.60
GFR CKD-EPI (ml/min)	30.28 ±13.84	30.52 ± 13.03

Tabla 2. Características de los pacientes a los 3 meses de seguimiento.

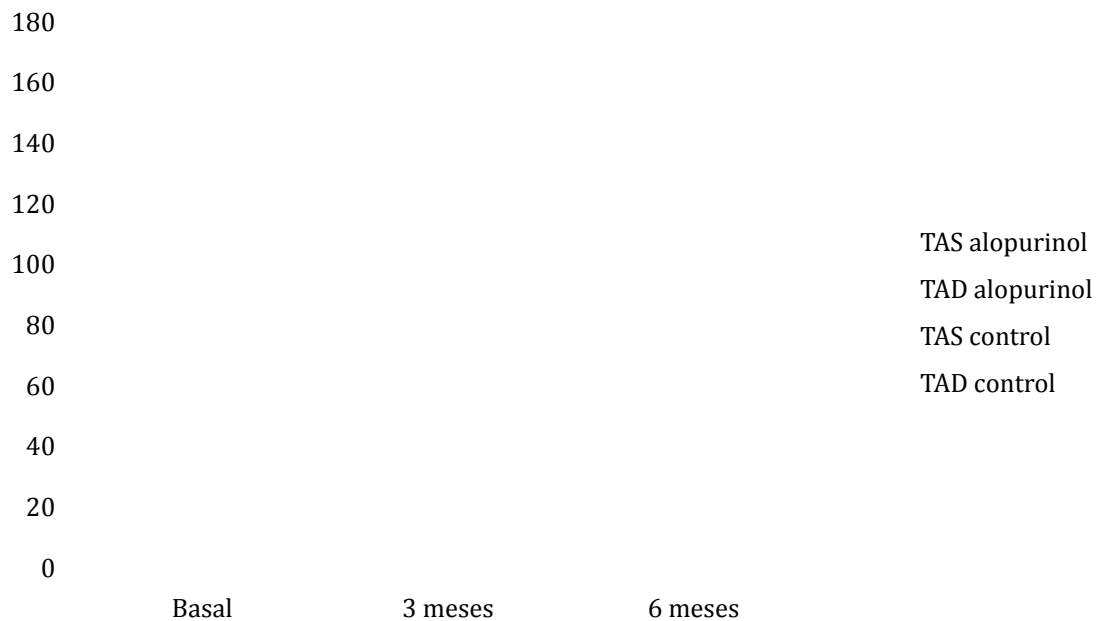
Tabla 3. Características de los pacientes a los 6 meses

Característica	Con alopurinol (N=18)	Sin alopurinol (N=17)
Edad (años)	57.61 \pm 10.50	60.29 \pm 9.00
Masculino no. (%)	10 (55.5%)	10 (58.82%)
Peso (kg)	78.77 \pm 14.63	67.17 \pm 12.08
IMC (kg/m ²)	29.88 \pm 5.34	26.98 \pm 2.89
Tabaquismo no. (%)	0 (0)	2(11.76%)
TA sistólica (mmHg)	131.83 \pm 12.0	126.35 \pm 20.62
TA diastólica (mmHg)	72.38 \pm 10.81	78 \pm 9.33
Uso de IECA/ARA II no. (%)	9 (50%)	11 (64.7%)
Hemoglobina	12.96 \pm 2.4	12.35 \pm 1.96
Hb1Ac	7.37 \pm 1.53	7.22 \pm 1.59
glucosa	114.72 \pm 33.5	129.76 \pm 23.5
Creatinina (mg/dl)	2.72 \pm 1.3	2.67 \pm 1.19
BUN	44.61 \pm 14.32	41.29 \pm 12.7
Proteinuria (gr)	2.07 \pm 1.71	2.75 \pm 2.06
Ácido úrico (mg)	5.7 \pm 1.051	7.74 \pm 1.85
GFR CKD-EPI (ml/min)	27.62 \pm 13.13	28.24 \pm 14.33

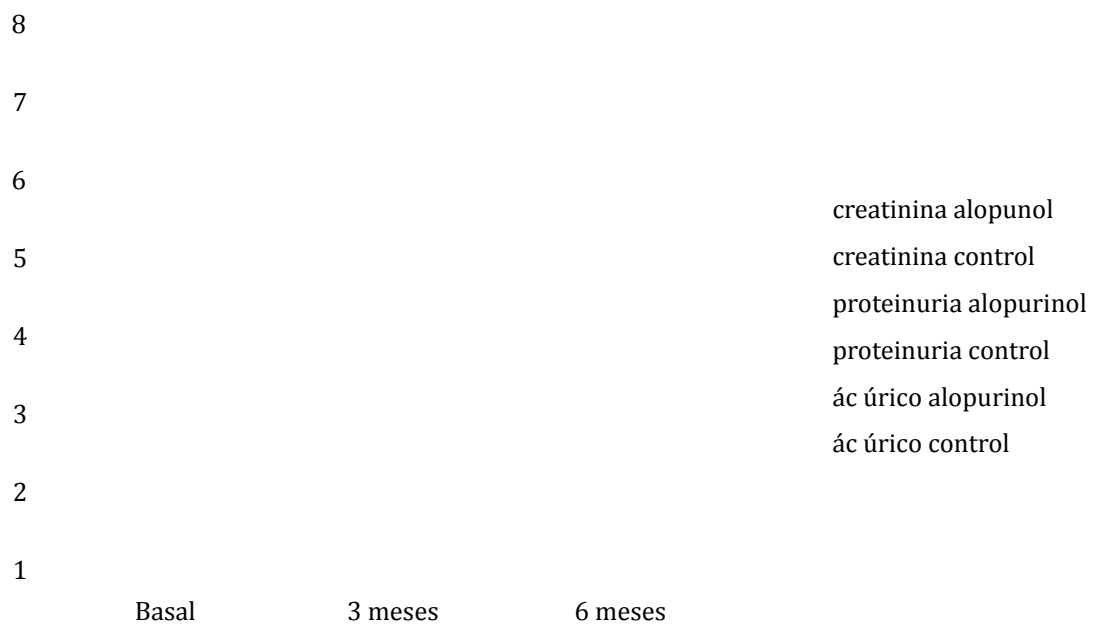
Tabla 3. Características de los pacientes a los 6 meses de seguimiento.

VARIABLES	GRUPO ALOPURINOL	GRUPO ESTÁNDAR	P
Ácido úrico	5.70 \pm 1.05	7.74 \pm 1.85	0.001
Proteinuria	2.07 \pm 1.71	2.75 \pm 2.06	0.29
Creatinina	2.72 \pm 1.32	2.67 \pm 1.19	0.91
Depuración creatinina	27.62 \pm 13.13	28.24 \pm 14.33	0.89

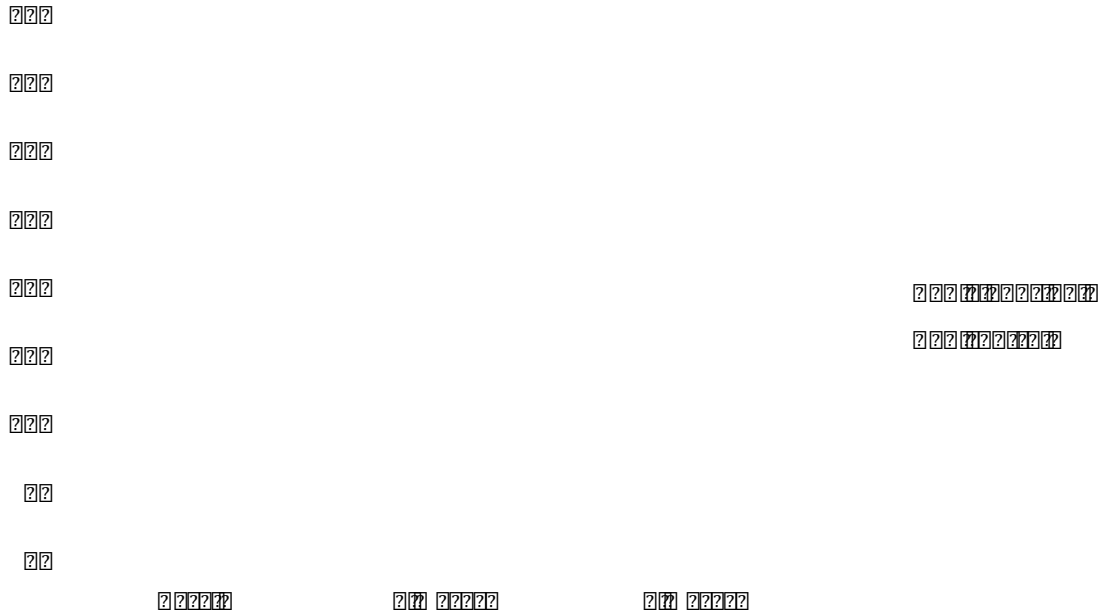
Tabla 4. Diferencias entre ácido úrico, proteinuria, creatinina y depuración de creatinina entre grupo alopurinol y grupo estándar y sus valores de P. Únicamente fue estadísticamente significativo la variable alopurinol con franca disminución en el grupo alopurinol, con P 0.001.



Gráfica 1. No hubo diferencias entre ambos grupos en TAS o TAD de forma basal, a los 3 y 6 meses de seguimiento. (TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica).



Gráfica 2. Diferencias en niveles de ácido úrico entre ambos grupos con disminución en el grupo tratado con alopurinol; hubo tendencia a disminución de proteinuria del mes 3 al 6 en el grupo alopurinol; no hubo diferencias entre ambos grupos en el resto de las variables: creatinina grupo alopurinol y creatinina en grupo control.



Gráfica 3. Deterioro de la GFR en ambos grupos de forma similar durante los 6 meses de seguimiento. (GFR: tasa de filtrado glomerular).

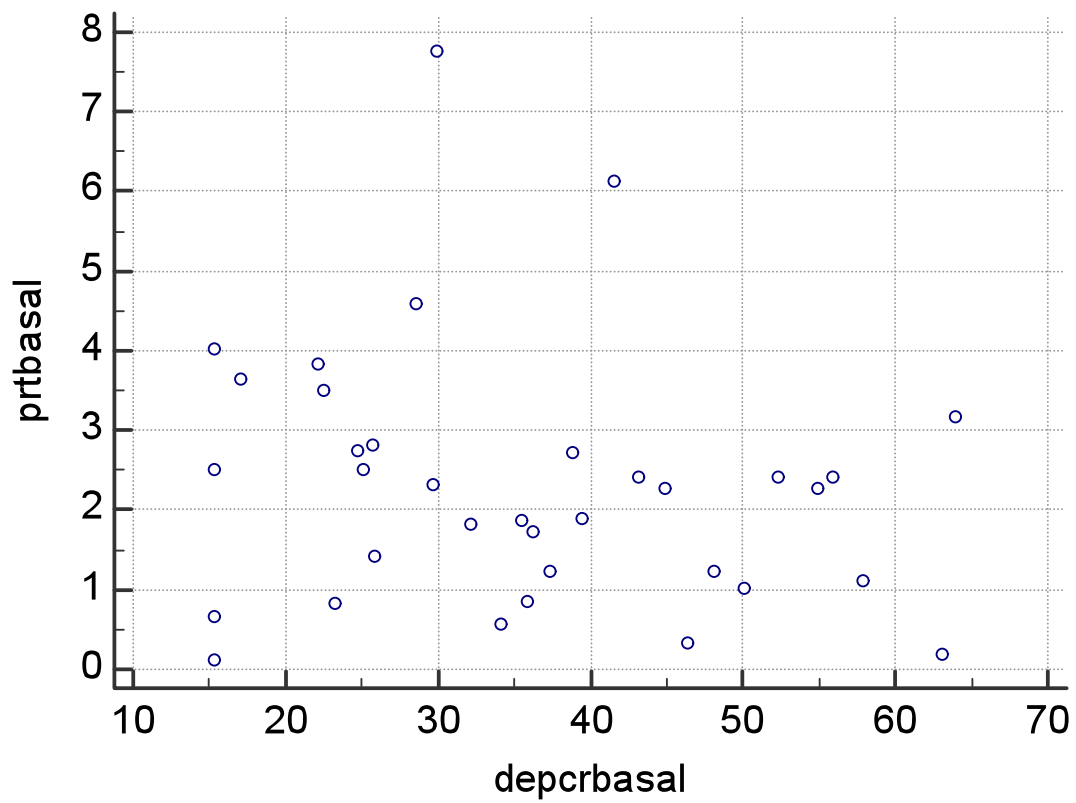


Fig 1. Asociación entre Proteinuria y Depuración de Creatinina en los dos grupos al inicio del estudio. La figura muestra una tendencia del 30% a incrementar proteinuria conforme disminuye la depuración de creatinina.

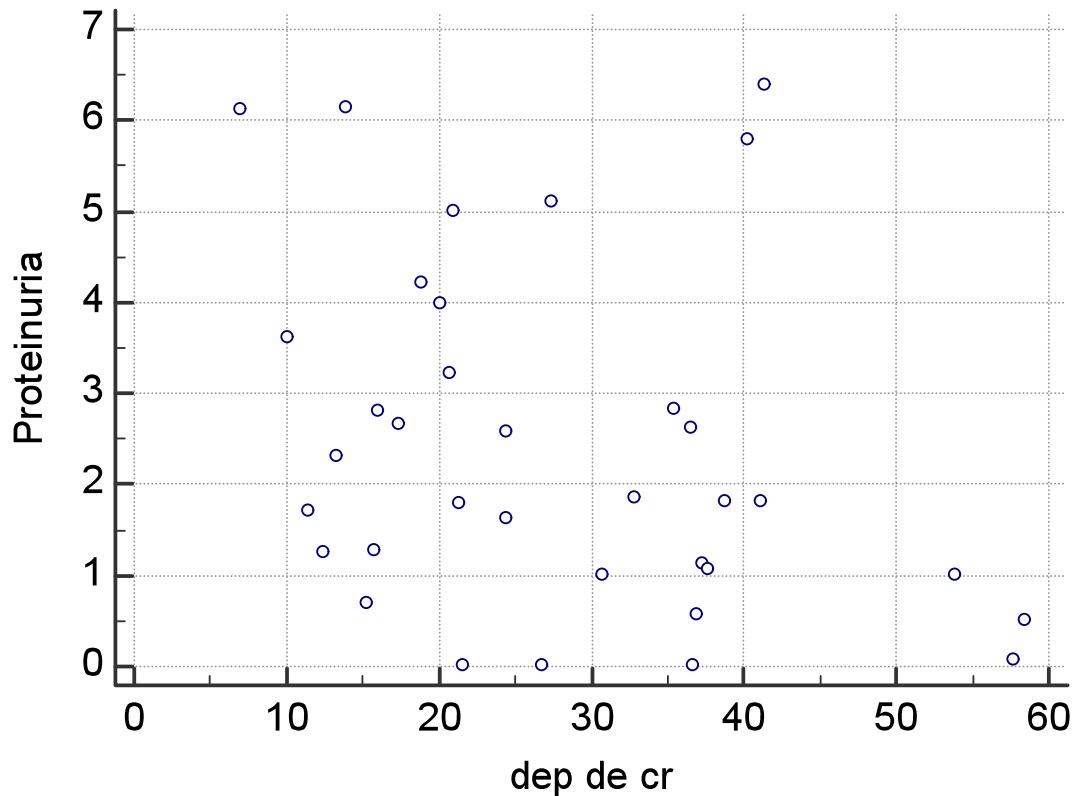


Fig 2. Asociación entre Proteinuria y Depuración de Creatinina en los dos grupos a los 6 meses. Se aprecia mayor proteinuria que a nivel basal y nuevamente una asociación del 30% de mayor proteinuria conforme disminuye la depuración de creatinina.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Muchos agentes farmacológicos se han utilizado para el tratamiento de la nefropatía diabética, entre los que se incluyen iECAs, ARA II, vitamina D, pentoxifilina, estatinas. Sin embargo pocos han demostrado efectividad en retardar la progresión de la enfermedad renal y prevenir eventos cardiovasculares; las estatinas, iECAs y ARA II apenas alcanzan un modesto 20% en reducción de riesgo de estos eventos. El ácido úrico ha surgido como un factor de riesgo modificable para el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. Este se eleva en ERC por reducción en su excreción, inhibición de la secreción tubular y uso de diuréticos que incrementan su producción. Estudios en animales han demostrado que el alopurinol previene efectivamente el desarrollo de hipertensión, elevación de presión intraglomerular, engrosamiento arteriolar aferente y cambios histológicos isquémicos renales. Estudios epidemiológicos han relacionado la progresión de la nefropatía diabética con la hiperuricemia. El análisis pos hoc del estudio RENAAL con 1342 pacientes y seguimiento por 3.4 años demostró que cada 0.5mg/dl de reducción en las concentraciones de ácido úrico se asocio con disminución de 6% en el riesgo de doblar creatinina o ERC. Sin embargo existen pocos estudios intervencionales donde se haya estudiado la progresión de la enfermedad renal en pacientes tratados con alopurinol.

El objetivo de este estudio fue determinar si el uso de alopurinol de forma independiente de los niveles de ácido úrico es útil para disminuir la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética estadios 3 y 4 con albuminuria y si influye en retardar la progresión de la enfermedad renal, control de tensión arterial sistólica y diastólica y disminución de riesgo de eventos cardiovasculares. El estudio demuestra que los pacientes que tomaron alopurinol disminuyeron de forma estadísticamente significativa los niveles de ácido úrico, lo que nos demuestra un apego al tratamiento establecido; en cuanto a los objetivos generales y particulares, los pacientes que utilizaron alopurinol tuvieron una reducción de proteinuria de

0.6 gr a comparación de los pacientes que no tomaron alopurinol, quienes incrementaron los niveles de proteinuria en 0.6 gr a comparación de su proteinuria basal. Sin embargo este cambio no fue estadísticamente significativo, posiblemente por el tamaño reducido de la muestra, ya que sí se logra apreciar una tendencia hacia la reducción de la proteinuria. También se muestra una relación del 30% entre el deterioro en la GFR y la presencia de proteinuria (figuras 1 y 2). No hubo diferencias en el cambio de tensión arterial sistólica o diastólica entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en el cambio de la GFR entre ambos grupos, incluso hubo un deterioro de la GFR de 6.66ml/min en el grupo de alopurinol y de 8.38ml/min en el grupo estándar, sin existir diferencias estadísticamente significativas. Esta reducción se corresponde con los niveles de creatinina, no habiendo diferencia entre ambos grupos, y de forma contraria a lo esperado, con incremento de 0.48mg/dl en grupo con alopurinol y de 0.72mg/dl en el grupo estándar, sin diferencia estadísticamente significativa. Este fenómeno a pesar de la tendencia a la reducción de la proteinuria en el grupo con alopurinol, se puede explicar por otros factores, como el descontrol glucémico ya que desde el comienzo del estudio los pacientes manejaban hemoglobinas glucosiladas por encima de 8g/dl, y sólo el 50% de los pacientes en grupo de alopurinol y el 64.7% en el grupo estándar utilizaron iECA o ARA II, principalmente por contraindicaciones en su uso o por efectos adversos a estos fármacos. Además el grupo con alopurinol tuvo mayor peso que el grupo estándar, en promedio 10 kg de diferencia, lo que puede contribuir también al empeoramiento de la GFR.

No se registraron efectos adversos al medicamento, eventos cardiovasculares, hospitalizaciones o muertes durante el seguimiento, aunque este fue sólo a 6 meses. Nuestros resultados no mostraron beneficio en el retraso de la progresión de la enfermedad renal y se demostró una tendencia a disminución de la proteinuria en el grupo tratado con alopurinol. Otros estudios muestran resultados heterogéneos:

En el estudio de Siu et al. se aleatorizaron a 54 pacientes con ERC etapas 3 y 4 para recibir alopurinol 100 a 300mg/día por 12 meses o continuar su tratamiento usual, y encontraron que el alopurinol retarda la progresión de la enfermedad renal. En nuestro estudio no se detectó dicho retardo en la progresión de la enfermedad renal, y por el contrario, ambos grupos demostraron deterioro sin ser diferente entre ambos grupos.

Goicoechea Marian et al. publicaron un artículo reciente donde siguieron a 113 pacientes por dos años aleatorizados a recibir alopurinol o tratamiento estándar (sin alopurinol), y posteriormente siguieron a 107 de ellos por 5 años adicionales; al final del estudio con seguimiento medio durante 84 meses, 9 pacientes en grupo alopurinol tuvieron eventos renales (doblar creatinina o requerimiento de tratamiento sustitutivo de la función renal) comparado con 24 pacientes del grupo control (HR 0.32; 95% IC 0.15-0.69; p 0.004) y 16 pacientes del grupo alopurinol experimentaron eventos cardiovasculares comparado con 23 en el grupo control (HR 0.43; 95% IC 0.21-0.88, p 0.02). Nuestro estudio tuvo un seguimiento más corto, de solamente 6 meses y no detectamos pacientes que doblaran creatinina ni eventos cardiovasculares, sin embargo la muestra es mucho más pequeña y el seguimiento muy corto por lo que no podemos concluir de forma precisa en estos aspectos.

Este año se publicó un metaanálisis por Bose donde se reclutaron 476 pacientes, con un seguimiento medio de 11 meses (4-24 meses), 350 pacientes tenían daño renal crónico o nefropatía diabética o nefropatía por IgA. Las dosis utilizadas de alopurinol fueron entre 100 y 300mg al día. No hubo diferencias durante el seguimiento en cuanto a cambios en la GFR entre los grupos con alopurinol y el grupo control. No se pudo realizar análisis de progresión de la enfermedad renal por falta de heterogeneidad en las definiciones, sin embargo en 164 pacientes el alopurinol no alteró el riesgo de ERCT. 250 pacientes mostraron que el cambio en proteinuria fue similar en grupo con alopurinol y grupo control. Tampoco se encontraron diferencias en presión arterial sistólica y presión arterial diastólica. En nuestro estudio el único punto donde encontramos diferencias fue en la disminución de la proteinuria de 0.6gr a comparación del grupo estándar, sin embargo no fue estadísticamente significativo. De forma similar a este estudio no hubo diferencias en la creatinina, GFR, TAS o TAD.

En otro metaanálisis publicado también este año por Kanji Tahir, et al. se reclutaron 992 pacientes de 19 estudios clínicos aleatorizados, con seguimiento de 3 a 24 meses; hubo gran heterogeneidad entre los estudios, sin embargo se encontró una diferencia en la GFR que favoreció al uso de alopurinol con 3.2ml/min/1.73m², el cual fue estadísticamente significativo. Estos resultados fueron congruentes con

la creatinina con una diferencia media de 0.63mg/dl (95% IC 0.43- 0.83) y también se observaron resultados favorables para ácido úrico, con reducción media de 2.8mg/dl, (95% IC 2.3- 3.4mg/dl, $p < 0.001$); tensión arterial sistólica, con disminución media de 6.6mmHg, (95% IC, 2.0 a 11.1), y tensión arterial diastólica con disminución de 2.1mmHg, (95% IC 0.5- 3.7mmHg), en el grupo que utilizó alopurinol. La proteinuria mostró una tendencia a beneficio al uso de alopurinol sin ser estadísticamente significativa. En nuestro estudio no pudimos demostrar ninguno de estos beneficios con el uso de alopurinol, únicamente la misma tendencia a la reducción de proteinuria sin ser estadísticamente significativo, posiblemente por el tamaño de muestra, el corto seguimiento y las características basales poco favorables de nuestros pacientes (descontrol glucémico y obesidad).

Ambos metaanálisis concluyen que se requieren mas estudios clinicos aleatorizados para valorar el efecto benéfico a nivel renal y cardiovascular del alopurinol en ERC.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas: es un estudio clínico aleatorizado, prospectivo, en población mexicana, en un grupo homogéneo de pacientes exclusivamente con nefropatía diabética en etapas 3 y 4. La mitad de los pacientes de este estudio estaban bajo tratamiento con iECA o ARA II previo al inicio del seguimiento, por lo que los efectos en la proteinuria son independientes del uso de estos agentes. La disminución del ácido úrico fue estadísticamente significativo, lo que nos sirvió como marcador de apego al tratamiento farmacológico. El estudio también muestra debilidades: es un estudio en un solo centro, con una muestra pequeña, sin estar cegado a los investigadores, sin utilizar placebo en el grupo de tratamiento estándar, en una población obesa y con descontrol glucémico de forma basal, lo que pudo haber influido en el deterioro de la GFR independientemente de los niveles de ácido úrico o del uso de alopurinol. Se ha demostrado que el uso de iECAS y ARA II en pacientes con microalbuminuria pueden revertir la proteinuria, y una vez que se ha presentado proteinuria franca su utilidad es mas bien en retrasar la progresión de la enfermedad renal por lo que es posible que el uso del alopurinol en etapas mas tempranas de la enfermedad renal tengan un mayor beneficio que en pacientes que ya presenten proteinuria franca al inicio del tratamiento. Se requieren mas estudios con poblaciones homogéneas y de seguimiento mas largo para determinar la utilidad del alopurinol para disminuir la proteinuria o retardar la progresión de la enfermedad renal.

REFERENCIAS.

1. Quiroga Borja, Arroyo David, De Arriba Gabriel; Present and Future in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*, vol 2015. Hindawi
2. Giordano Christin, Karasik Olga, King Morris Kelli, Asmar Abdo; Uric Acid as a Marker of Kidney Disease: Review of the Current Literature. *Disease Markers*, vol 2015, Hindawi
3. Fleeman Nigel, Pilkington Gerlinde, Dundar Yenil, et. al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technology Assessment, National Institute for Health Research*, June 2014; 18, issue 40.
4. Kao Michelle, Ang Donald, Gandy Stephen, et. Al. Allopurinol Benefits Left Ventricular Mass and Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1382-1389.
5. Fassett Robert, Venuthurupalli Sree, Gobe Glenda, et. al. Biomarkers in chronic kidney disease: a review. *Kidney international* 2011; 80, 806-821.
6. Sedaghat Sanaz, Hoorn Ewout, Van Rooij Frank, et al. Serum Uric Acid and Chronic Kidney Disease: The Role of Hypertension. *PLOS ONE*, Nov 2013, 8, issue 11.
7. Small David, Coombes Jeff, Bennett Nigel, et. Al. Oxidative stress, antioxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology* 2012; 17, 311-321.
8. Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol* 2013; 2(2): 17- 25.
9. Sezer Siren, Karakan Sebnem, Atesagaoglu Berna, et. Al. Allopurinol Reduces Cardiovascular Risks and Improves Renal Function in Pre- dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014; 25 (2), 316- 320.
10. Johnson Richard, Nakagawa Takahiko, Jalal Diana, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial transplant* 2013; 28, 2221-2228.
11. Kanbay Mehmet, Sanchez-Lozada Gabriela, Franco Martha, et. Al. Microvascular disease and its role in the brain and cardiovascular system: a potential role for uric acid as a cardiorenal toxin. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26, 430-437.
12. Afsar Baris, Elsurur Rengin, Covic Adrian et. Al. Subtle Cognitive Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2011; 34, 49- 54.
13. Kanbay Mehmet, Ozkara Adem, Selcoki Yusuf, et. al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol* 2007; 39, 1227- 1233.
14. Ryu Eun-Sun, Jin Kim Mi, Shin Hyun-Soo, et. al. Uric acid- induce phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304, F471-F480.
15. Nashar Khaled, Fried Linda. Hyperuricemia and the Progression of Chronic Kidney Disease: Is Uric Acid a Marker or an Independent Risk Factor? *Advances in Chronic Kidney Disease* Nov 2012; 19, 386-391
16. Kabul Samaneh, Shepler Brian. A review investigating the effect of allopurinol on the progression of kidney disease in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *Clinical Therapeutics* 2012; 34, 12.

17. Goicoechea Marian, García de Vinuesa Soledad, Verdalles Ursula, et. Al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5, 1388- 1393.
18. Zoppini Giacomo, Targher giovanni, Chonchol Michel, et. al. Serum Uric Acid Levels and Incident Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes and Preserved Kidney Function. *Diabetes Care* 2012; 35, 99- 104.
19. Jung Jae-Woo, Song Woo-Jung, Kim Yon-Su, et al. HLA- B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26, 3567- 3572.
20. Stamp Lisa, O'Donnell John, Zhang Mei, 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 and rheumatism* february 2011; 63, 2.
21. Yood Robert, Ottery Faith, Irish William, et al. Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *BMC Research Notes* 2014, 7: 54.
22. Mehmet Kanbay, Huddam Bulent, Azak Alper et. Al. A Randomized Study of Allopurinol on Endothelial Function and Estimated Glomerular Filtration Rae in Asymptomatic Hyperuricemic Subjects with Normal Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6, 1887-1894.
23. Filippatos Gerasimos, Ahmed Mustafa, Gladden James et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *European Heart Journal* 2011; 32, 712- 720.
24. Kahi P. Ng, Stringer Stephaie, Jesky Mark, et. Al. Allopurinol is an independent determinant of improved arterial stiffness in chronic kidney disease: a cross sectional study. *Plos ONE* 9 2012; 3, 9196.
25. Kanbay Mehmet, Ilker Yimaz Mahmut, Zonmez Alper, et al. Serum uric Acid Level and Endothelial Dysfunction in Patients with Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2011; 33, 298-304.
26. Momeni Ali, Shahidi Shahrzad, Seirafian Shiva, et al. Effect of Allopurinol in Decreasing Proteinuria in Type 2 Diabetic Patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, april 2010; 4, 2.
27. Goicoechea Marian, et al. Allopurinol and Progression of CKD and cardiovascular events: logn term follow up of a randomized clinical trial. *Am J of Kidney Diseases*, 65 (4) 2015; 543- 549.
28. Bhadrans Bose, et al. Effects of uric acid lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta analysis. *Nephrol Dial Transplan* 2014; 29, 406- 413.