

# Hiperuricemia y gota postrasplante •

## Su relación con la administración de ciclosporina

Alvaro García, Mario Arbeláez, Gonzalo Mejía, Jorge Enrique Henao, Jorge Luis Arango

**Evaluamos la frecuencia y probable patogénesis de la hiperuricemia (HU) y la gota que se presentan en pacientes con trasplante renal: 163 recibieron ciclosporina (CS), azatioprina (AZA) y prednisolona (grupo CS), y 147 azatioprina y prednisolona (grupo AZA). La HU se presentó en 76% del grupo CS, frente a 25% del AZA ( $P < 0.00001$ ). Catorce pacientes presentaron uno o más episodios de gota, 12 del grupo CS y dos del AZA ( $P < 0.00001$ ); en estos pacientes predominó el sexo masculino (92%), la edad fue  $36 \pm 8$  y  $36 \pm 4$  años respectivamente (NS), y la función renal (expresada como creatinina sérica) fue igual en los dos grupos ( $1.6 \pm 3$  mg/dL). Los niveles séricos de ácido úrico mostraron correlación directa con el uso de diuréticos ( $r = 0.48$ ,  $P = 0.001$ ). La incidencia de HU fue 15 veces más frecuente en el grupo CS, sugiriendo una interferencia de la CS en la depuración renal de los uratos. A los 24 meses de seguimiento, 70% de las HUs había desaparecido concomitantemente con la disminución de las dosis de CS. En conclusión, la HU secundaria al empleo de la CS es un fenómeno transitorio y dependiente de la dosis, y su posible explicación es un defecto tubular en la depuración del ácido úrico.**

### INTRODUCCION

El trasplante (Tx) renal, como modalidad de tratamiento de la insuficiencia renal crónica ter-

minal se inició en nuestra institución en agosto de 1973. En 1984, la ciclosporina (CS) comenzó a formar parte del esquema de inmunosupresión que empleamos, por proveer mayor supervivencia de los injertos en comparación con los esquemas tradicionales (1, 2). La CS es un péptido cíclico hidrofóbico de gran utilidad en Tx de órganos, empleada también en varias enfermedades mediadas inmunológicamente. Sin embargo, su uso no está libre de efectos secundarios, como enfermedades linfoproliferativas, nefrotoxicidad, hipertensión, hepatotoxicidad, hirsutismo, anemia, neurotoxicidad, trastornos gastrointestinales y otros (3, 4). Recientemente se ha venido informando acerca de la asociación entre hiperuricemia (HU) y/o artritis gotosa, como efecto no tóxico de la CS (4, 8). El propósito de este estudio es tratar de caracterizar estas alteraciones en los pacientes con Tx renal, así como definir su incidencia y posibles causas.

### MATERIAL Y METODOS

Revisamos en forma retrospectiva los protocolos de 520 pacientes que habían recibido Tx renal entre agosto de 1973 y abril de 1990. Fueron admitidos al estudio aquellos mayores de 15 años, con seguimiento superior a 12 meses, con creatinina sérica menor de 2.0 mg/dL, sin patología evidente asociada (neoplasia, deshidratación, alcoholismo, trastornos del equilibrio ácido básico, falla cardíaca, etc.), que no estuvieran ingiriendo drogas que pudieran alterar el metabolismo del ácido úrico (tales como pirazinamida, isoniazida, etambutol, alopurinol, aspirina, probenecid, fenilbutazona), con excepción de furosemida o hidroclorotiazida.

Drs. Alvaro García, Mario Arbeláez, Gonzalo Mejía, Jorge Enrique Henao, Jorge Luis Arango: Sección de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia y Unidad Renal, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

Solicitud de separatas al Dr. García.

Se consideró como hiperuricemia un nivel de ácido úrico sérico (AU) mayor de 8.0 mg/dL en hombres y mayor de 7.0 mg/dl en mujeres. La gota se definió como a) una artritis con cristales de urato monosódico en el líquido articular, o b) compromiso monoarticular en presencia de niveles séricos elevados de AU, con resolución del episodio mediante la administración de drogas específicas para esta artropatía. Con estos criterios quedaron excluidos del estudio 210 casos, 163 por deterioro de la función renal durante el primer año post-Tx, 31 por falta de datos adecuados sobre AU, nueve por ser menores de 15 años, cuatro por recibir isoniazida y tres por padecer enfermedad neoplásica. Los restantes 310 se distribuyeron en dos grupos. El primero o grupo CS lo constituyeron 163 pacientes que recibieron ciclosporina 8 mg/kg, con descenso de 1 mg/kg/semana hasta llegar a dosis de mantenimiento de 2 a 3 mg/kg, prednisolona 1 mg/kg descendiendo 0.2 mg/kg/semana hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0.2 mg/kg, y azatioprina (AZA) 1 mg/kg, reduciéndola hasta quedar en 0.5 mg/kg. Y el segundo o grupo AZA con 147 pacientes, fueron tratados con AZA 2 mg/kg/día con descensos cada dos semanas hasta una dosis de mantenimiento de 1 mg/día/, prednisona 2 mg/kg/día con disminución de 0.2 mg/semana hasta una dosis de mantenimiento de 0.4 mg/kg.

Los rechazos agudos se trataron con "pulsos" de metil-prednisolona 500 mg IV/día durante tres días e incremento de la prednisolona oral a 1.5 mg/kg/día, con retorno a la dosis previa en los siguientes 20 días. En pocos episodios se utilizaron anticuerpos monoclonales. Se registró además información demográfica relacionada con la edad, el sexo, el período de tiempo post-Tx hasta la presentación de HU y/o artritis gotosa, los niveles de creatinina y AU séricos y la prescripción o no de diuréticos. Adicionalmente, en subgrupos de 10 pacientes de los grupos CS y AZA (que no hubieran presentado rechazos), así como en 10 controles normales similares en las variables demográficas, se determinaron los niveles séricos de cloro y bicarbonato, y la fracción excretada de AU ( $FE_{au}$ ) como índices de integridad tubular.

La fórmula de la  $FE_{au}$  fue:

$$FE_{au} = \frac{U/P_{au}}{U/P_{creat}} \times 100$$

**Análisis estadístico.** Para medir la significación estadística entre las diferentes variables se utilizaron las pruebas t de Student y exacta de Fisher, y el coeficiente de correlación de Pearson. Una  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativa. Los datos se presentan como promedios  $\pm$ DS.

## RESULTADOS

La Figura 1 muestra la frecuencia de HU según el tipo de inmunosupresión. En la Tabla 1 se resumen los hallazgos encontrados en los dos grupos. Del total de los casos, sólo 14 pacientes (4.5%) presentaron uno o más episodios de artritis gotosa; la Tabla 2 muestra las características de estos enfermos según el esquema de inmunosupresión. Para tratar de establecer diferencias que permitieran predecir la complicación, comparamos la edad, el sexo, los niveles séricos de AU y creatinina, y el tiempo de presentación de HU dentro de cada grupo. De los 163 del grupo CS, 112 (69%) tuvieron HU y 12 (7.4%) gota; para los 147 del AZA, las cifras fueron 35 y 2 (24% y 1%) respectivamente. No hubo diferencias significativas en ninguno de los dos grupos para dichas variables.

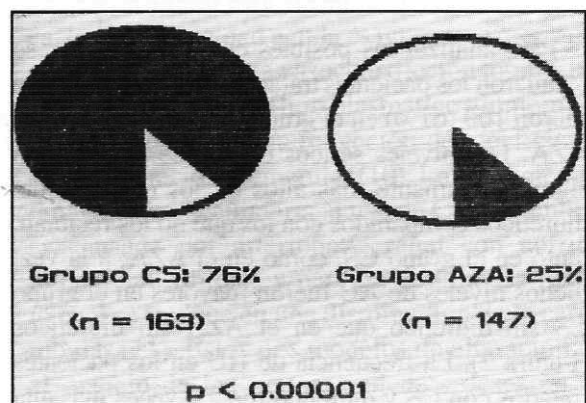


Figura 1. Frecuencia global de hiperuricemia según esquema de inmunosupresión (Grupo CS: ciclosporina-azatioprina-prednisolona. Grupo AZA: azatioprina-prednisolona).

**Tabla 1.** Características de los pacientes que desarrollaron hiperuricemia, según el esquema de inmunosupresión empleado (Grupo como se describen en la Figura 1).

Característica	Grupo CS n = 163	Grupo AZA (n = 147)	P
Sexo masculino	72%	65%	NS
Edad (años)	34 ± 10	30 ± 10	NS
Intervalo Tx-HU (meses)	12 ± 11	21 ± 20	0.002
Acido úrico sérico (mg/dl)	9.1 ± 1.3	9.3 ± 1.7	NS
Creatinina sérica (mg/dL)	1.5 ± 0.4	1.6 ± 0.4	NS

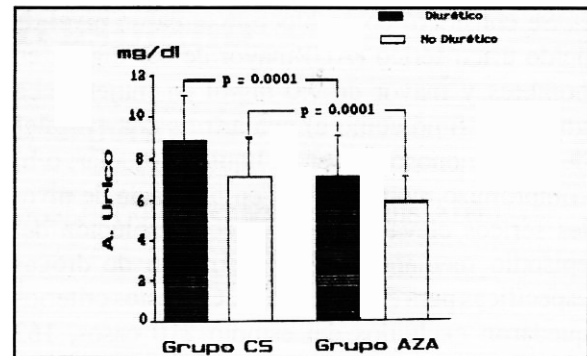
Tx = Transplante. HU = Hiperuricemia

**Tabla 2.** Características de los pacientes que presentaron uno o más episodios de artritis gotosa.

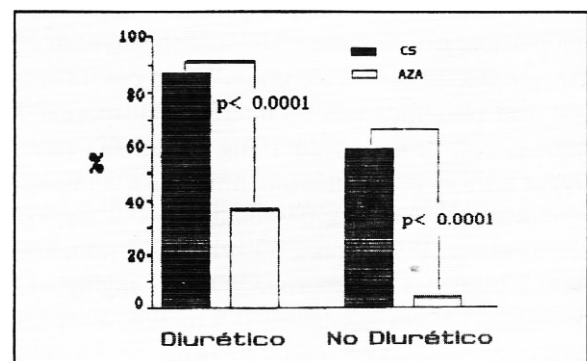
Característica	Grupo CS	Grupo AZA	P
Episodios de Gota	86% (12)	14% (2)	0.00001
Sexo masculino	92%	100%	NS
Intervalo Tx-HU (meses)	9.7 ± 7	7.5 ± 5	NS
Acido úrico sérico (mg/dl)	9 ± 2	10.3 ± 1	NS
Creatinina sérica	1.6 ± 0.3	1.6 ± 0.3	NS
Administración diuréticos	83%	100%	

Tx = Trasplante. HU = Hiperuricemia

Para analizar las posibles causas de la HU, se evaluaron los pacientes tratados con diuréticos, que fueron 100 (61%) en el grupo CS y 94 (64%) en el AZA. Los niveles séricos de AU se encontraron significativamente más altos en los que recibían diuréticos comparados con los que no los recibían, tanto en el grupo CS, como en el AZA; a la vez, dichos niveles de AU fueron mayores en el grupo CS sin diurético que en el AZA sin diuréticos (Figura 2). La frecuencia de HU en los pacientes tratados con CS y diurético fue 2.4 veces más alta que en los tratados con AZA y diurético. Igualmente, en el grupo CS sin diurético fue 15 veces más frecuente que en el AZA sin diurético (Figura 3).



**Figura 2.** Relación entre hiperuricemia y tratamiento con diuréticos, según esquema de inmunosupresión.



**Figura 3.** Frecuencia porcentual de hiperuricemia en los Grupos CSyAZA, según fueran o no tratados con diuréticos.

Los niveles de creatinina fueron discretos pero significativamente mayores en el grupo CS con diurético cuando se compararon con los subgrupos CS-sin diurético, AZA-con diurético y AZA-sin diurético ( $1.6 \pm 0.4$  vs.  $1.3 \pm 0.3$ ,  $1.4 \pm 0.3$  y  $1.3 \pm 0.4$ ,  $P = 0.001$ ,  $0.005$  y  $0.005$ , respectivamente). Los niveles séricos de AU se correlacionaron con el uso de diuréticos ( $r = 0.48$ ,  $P = 0.001$ ) y con las dosis de CS ( $r = 0.35$ ,  $P = 0.05$ ); esta correlación se pierde a partir del sexto mes después del Tx. Las demás variables estudiadas no mostraron correlaciones significativas.

En los pacientes en los cuales se estudió la posible disfunción tubular, los niveles de cloro y bicarbonato fueron similares en los tres grupos; en cambio, la  $FE_{au}$  fue menor en el grupo CS en comparación con AZA y control (Tabla 3). A los 24 meses de seguimiento de los pacientes con

**Tabla 3.** Evaluación de la función tubular según esquema de inmunosupresión y comparada con un grupo control

	Grupo CS (10)	Grupo AZA (10)	Control (10)
Cloro (mEq/L)	96 ± 2	95 ± 2	94 ± 3 *
Bicarbonato (mEq/L)	25 ± 2	24 ± 2	26 ± 1 *
FE <sub>au</sub> (%)	4.7 ± 1	7.0 ± 1 <sup>(1)</sup>	6.5 ± 2 <sup>(2)</sup>
*: NS                      (1) : P = 0.0001                      (2): P = 0.006			

artritis gotosa, solamente cinco (tres del grupo CS y dos del AZA) continuaban presentando episodios periódicos de esta complicación; ninguno de ellos tenía antecedentes familiares de HU, pero seguían recibiendo diuréticos por hipertensión arterial o tenían algún grado de compromiso renal. De los otros nueve casos del grupo CS, uno había muerto por causa extrarrenal, dos presentaron rechazo crónico y en seis desapareció la HU al disminuir las dosis de CS; a dos les fue suspendida por toxicidad, comprobada por biopsia renal. Para ese momento 70% de las HU había desaparecido, paralelamente con el descenso de las dosis de CS menor de 2.5 mg/k/día).

#### DISCUSION

30 a 80% de los pacientes tratados con CS presenta HU como una complicación no nefrotóxica de su administración (3, 4, 6-8). El primero en informar este hecho fue Chapman (6), quien observó un aumento de los niveles de AU sérico en 86 de estos pacientes, con regreso a lo normal después de suspenderla. Palestine (3) observó el incremento del ácido úrico en casos de uveítis no infecciosa tratada con esta droga. Posteriormente varios autores han descrito HU y/o artritis gotosa secundarias a su uso (4, 7, 8).

En nuestro estudio de 310 trasplantados renales encontramos una incidencia significativamente mayor de HU en el grupo CS, frente al AZA. Concomitantemente, en los pacientes tratados con CS hubo varios episodios de artritis gotosa, como se ha ilustrado en otros informes (4, 7-9). La

mayoría de los pacientes fueron hombres jóvenes y el tiempo promedio de presentación después del Tx fue relativamente corto. Las pruebas de función renal fueron similares en los dos grupos. Es de anotar que después de 24 meses de seguimiento solamente tres pacientes en el grupo CS continuaban presentando gota (dos tenían compromiso de la función renal y uno recibía diuréticos para manejo de hipertensión arterial). Los niveles de ácido úrico sérico mostraron una correlación directa con el uso de diuréticos, hallazgo ya descrito por Tiller (9), lo cual explica que las cifras de ácido úrico y la frecuencia de HU fueran más altas en quienes reciben estas drogas. Pero quizás el hecho más relevante fue encontrar una incidencia de HU 15 veces mayor en el grupo CS sin diuréticos comparada con el grupo AZA sin diuréticos, demostrando un efecto directo del uso de CS como ya se había descrito (4, 7, 8). No encontramos relación entre los niveles sanguíneos de CS y los de ácido úrico sérico, pero sí una correlación directa cuando el promedio de la dosis era superior a 3.5 mg/k/día, lo cual desapareció al disminuirlas.

Los datos obtenidos en este trabajo confirman la hipótesis que este tipo de HU es secundaria a una disminución de la depuración de uratos y no a un aumento en su producción (8). La carga diaria de estas sustancias depurada por el riñón, es el resultado final de la suma algebraica de lo filtrado, lo reabsorbido, lo secretado por el túbulo proximal y lo reabsorbido de allí en adelante. La CS puede alterar esta vía en forma aguda y crónica; la nefrotoxicidad aguda es un suceso prerrenal caracterizado por una vasoconstricción intrarrenal con disminución del flujo plasmático glomerular, el cual conduce a una reducción del coeficiente de ultrafiltración glomerular (10). La insuficiencia renal crónica secundaria al uso de CS en cambio, es causada por arteriopatía renal con nefritis intersticial, fibrosis y pérdida de la masa renal, lo cual se traduce en una disminución de la carga tubular (11). Estos dos modelos de alteración en el manejo de los uratos, podemos descartarlos como causa de la HU en nuestros pacientes, ya que no se encontró compromiso de la función renal. El conocido efecto hiperuricemiante de

los diuréticos tiazídicos y "de asa", también se descarta debido a la frecuencia 15 veces mayor de HU en el grupo CS sin diuréticos, sugiriendo que la depuración de uratos está disminuida en estos pacientes (7-9). Su causa es posiblemente de origen tubular debido a la menor  $FE_{au}$  en el grupo CS en comparación con el AZA y con los controles.

### CONCLUSION

En conclusión, el riesgo de presentar episodios de artritis gotosa cuando se realiza la inmunosupresión con AZA/PDN es similar al de la población en general, pero se incrementa de manera importante cuando se adiciona CS. Los niveles de ácido úrico sérico fueron dependientes de CS o del uso de diuréticos, observándose un efecto sumatorio con el empleo simultáneo de ellos. La HU secundaria al tratamiento con CS es transitoria y dependiente de la dosis y su posible explicación es un defecto en la depuración tubular de uratos.

### SUMMARY

The incidence and pathogenesis of hyperuricemia and gout in renal transplant patients was retrospectively studied among 310 cases. Of them, 163 were given cyclosporine (CS), azathioprine (AZA), and prednisolone (group CS); and 147 AZA and prednisolone (group AZA). Hyperuricemia was found in 76% of patients in group CS while only 25% of cases in group AZA developed it ( $p < 0.00001$ ). Fourteen

patients had either one or more episodes of gout (12 in group CS and 2 in group AZA;  $p < 0.00001$ ). These findings show a clear association between CS and hyperuricemia and gout in post-transplant patients. Further more, 24 months post-transplant hyperuricemia had improved in 70% of the cases along with the reduction of CS dosage. A discussion of the possible pathophysiologic mechanism of CS induced hyperuricemia is made.

### REFERENCIAS

1. **Calne RY, White DJG, Thirus S, et al.** Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2:1323-1327.
2. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; **309**: 809-815.
3. **Palestine AG, Nussenblatt BR, Chan Ch.** Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 1984; **77**: 652-656.
4. **West C, Carpenter BJ, Halaka TR.** The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987; **10**: 369-371.
5. **European Multicentre Trial Group.** Cyclosporin in cadaveric renal. Transplantation: one year follow -up of a multicentre trial -European multicentre trial group. *Lancet* 1993; 2: 986.
6. **Chapman JR, Griffith D, Harding NGL, et al.** Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet* 1985; **1**: 128.
7. **Ahn KJ, Kim YS, Lee HC, et al.** Cyclosporine-induced hyperuricemia after renal transplant: Clinical characteristics and mechanisms. *Transplant Proc* 1992; **24**: 1391-1392.
8. **Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al.** Cyclosporine induced hyperuricemia and gout. *Lancet* 1982; 5: 321-292.
9. **Tiller DJ, Hall BM, Horvarth JS, et al.** Gout and hyperuricemia in patients on cyclosporin and diuretics. *Lancet* 1985; **1**: 128-129.
10. **Barros EJ, Boim MA, Ajzen H, et al.** Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1987; **32**: 19-25.
11. **Myers BD, Ross J, Newton L, et al.** Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; **311**: 699-705.