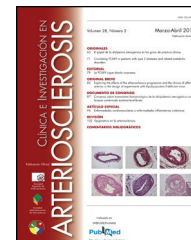




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



EDITORIAL

La hiperuricemia como marcador pronóstico de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos y diabéticos



Hyperuricemia as a prognostic marker of cardiovascular disease in hypertensive and diabetic patients

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, que forman parte de los nucleótidos y de los ácidos nucleicos. El ácido úrico se forma en el hígado, el músculo y el intestino a partir de la xantina, mediante la acción de la xantina oxidasa. Los inhibidores de dicha enzima como alopurinol y febuxostat se utilizan para el tratamiento de la hiperuricemia.

La síntesis de ácido úrico se acompaña de una elevada formación de radicales libres de oxígeno como consecuencia de la transformación de hipoxantina en xantina, y de xantina en ácido úrico. En situaciones de hipoxia y cuando existe isquemia tisular, se produce un aumento de la degradación de nucleótidos de adenina, lo que determina una mayor síntesis de hipoxantina y de xantina. Esto sucede, probablemente, porque la deficiencia de oxígeno limita la síntesis mitocondrial de ATP a partir de ADP. El ADP y el adenosín monofostato (AMP) no utilizados en la síntesis mitocondrial de ATP pueden ser catabolizados por la vía degradativa de los nucleótidos purínicos hacia la síntesis de ácido úrico.

La mayor parte del ácido úrico plasmático es filtrado por el riñón, y el 90% sufre reabsorción tubular proximal a través del transportador aniónico URAT1, que es el lugar de acción de algunos fármacos uricosúricos, como probenecid, benzbromarona y losartán. Una pequeña parte del ácido úrico filtrado sufre secreción tubular a través de la bomba transportadora MRP41. El ácido también se elimina por las heces.

El rango normal de concentración plasmática de ácido úrico es 2-6 mg/dl, considerándose niveles elevados por encima de 7 mg/dl en varones y 6,5 mg/dl en mujeres. Aunque muchos pacientes con niveles elevados de ácido úrico permanecen asintomáticos, la hiperuricemia puede dar lugar a un espectro clínico variable: artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones, gota tofácea debida a la precipitación

de los cristales en la piel y el tejido subcutáneo, nefrolitiasis úrica, nefropatía aguda por ácido úrico debida a la precipitación intratubulares de y nefropatía crónica por ácido úrico debida al depósito de cristales de urato en el intersticio medular, produciendo fibrosis intersticial.

Hace más de 60 años se reconoció que muchos pacientes con cardiopatía isquémica presentaban un aumento de la concentración sérica de uratos, aunque previamente ya existía conocimiento de que la hiperuricemia era frecuente en pacientes con obesidad, enfermedad renal, aterosclerosis o hipertensión arterial. Sin embargo, durante años existió una falta de acuerdo sobre la identificación de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular independiente para la cardiopatía isquémica. El estudio de Framingham no pudo demostrar este aspecto, mientras que la encuesta NHANES III evidenció que con uricemias mayores de 7,0 mg/dl tenían un riesgo relativo de enfermedad coronaria y cerebrovascular de 2,2 y de 1,5, respectivamente. Por ello, actualmente se considera que la hiperuricemia es un importante factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales, especialmente en pacientes hipertensos y diabéticos. Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos por los que la hiperuricemia puede favorecer la morbimortalidad por enfermedad coronaria. Así, se ha demostrado que la hiperuricemia se asocia a un estado de estrés oxidativo que produce disfunción endotelial, aumenta la oxidación de las LDL y promueve un estado inflamatorio, por lo que contribuye al desarrollo de aterosclerosis y su complicación trombótica. Además, la hiperuricemia se asocia a activación del sistema renina-angiotensina lo que contribuye, no solo a potenciar el proceso aterosclerótico, sino que contribuye al daño cardiovascular y renal asociado a la hipertensión y la diabetes. El aumento de 1 mg/dl de ácido úrico en una persona con enfermedad coronaria se asocia a un aumento del 12% en la

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.09.001>

0214-9168/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

mortalidad. Además, se ha demostrado una relación entre hiperuricemia e hipertensión, específicamente en el desarrollo temprano de esta. En comparación con individuos normouricémicos, los pacientes con hiperuricemia tienen 10 veces más probabilidades de ser hipertensos. A su vez los hipertensos también presentan un riesgo mayor de padecer gota y, de hecho, la incidencia de gota es 3 veces superior en la población hipertensa que en los sujetos normotensos. La asociación entre hiperuricemia e hipertensión esencial sugiere la existencia de daño vascular, y diversas evidencias apoyan este concepto. Los pacientes con hiperuricemia, pero no los normouricémicos, presentan un aumento de las resistencias vasculares renales, y de manera inversa con el flujo sanguíneo renal. Se ha demostrado que la microalbuminuria produce daño vascular, y en este sentido se ha documentado una relación directa entre la microalbuminuria y las concentraciones séricas de uratos. Los pacientes con las uricemias más elevadas son los que presentan una afectación vascular renal y sistémica más evidente. La alteración hemodinámica renal precede a la alteración del metabolismo del ácido úrico en los pacientes con nefropatía familiar asociada a hiperuricemia. Por tanto, es muy probable que un aumento de la concentración sérica de uratos refleje un compromiso vascular renal.

La asociación clínica entre diabetes y obesidad con hiperuricemia y gota es conocida desde hace tiempo. Tradicionalmente se ha explicado la presencia de la hiperuricemia en el síndrome metabólico como resultado de la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo resultante. La insulina reduce la excreción renal de ácido úrico, lo que ha llevado a suponer que la hiperuricemia podría considerarse un epifenómeno del síndrome metabólico. Sin embargo, existen evidencias que apoyan que la hiperuricemia precede a la aparición del síndrome metabólico o la diabetes, y que puede ser un marcador del riesgo de estas. Un estudio realizado sobre la base de datos del NHANES III determinaba que la prevalencia de síndrome metabólico aumentaba en relación directa con los niveles séricos de ácido úrico, incluso después de ajustar por sexo, edad, ingesta de alcohol, índice de masa corporal y diabetes. En un subanálisis del estudio LIFE se comprobó que, en pacientes con HTA

e hipertrofia ventricular izquierda, el incremento progresivo de los niveles séricos de ácido úrico se acompañaban de aumento paralelo del riesgo de aparición de diabetes.

En el presente número DE CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOESCLEROSIS, Purnimaa y Abd El-Aala presentan un estudio llevado a cabo en la ciudad de Wadi-Al Dawasir (Arabia Saudita) en una muestra aleatorizada que incluyó 250 pacientes (174 casos y 76 controles). Cincuenta y dos pacientes eran solo hipertensos, 57 diabéticos, y 65 pacientes eran a la vez diabéticos e hipertensos. El objetivo fue analizar el posible papel pronóstico de los niveles elevados de ácido úrico para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Este estudio es el primero de este tipo que se desarrolla en esta región de Arabia Saudita y ha permitido en esta comunidad determinar el papel de la hiperuricemia en el desarrollo de la enfermedad coronaria. El estudio demostró una asociación significativa entre la concentración plasmática de ácido úrico con el colesterol total, los triglicéridos y la concentración de LDL, por lo que los autores concluyen la importancia de la prevención y la detección precoz de la hiperuricemia, especialmente en pacientes hipertensos y en diabéticos.

Bibliografía recomendada

1. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;34:144-50.
2. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med*. 1980;68:401-4.
3. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 1951;34:1421-31.
4. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2008;392:1-8.
5. Puig JG, Martínez MA. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:187-91.

Vicente Lahera

*Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España
Correo electrónico: vlahera@med.ucm.es*