



## EDITORIAL

# Uricemia y síndrome metabólico en pacientes con hipertensión arterial

## Uricemia and metabolic syndrome in patients with arterial hypertension

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, nucleótidos muy abundantes en la naturaleza especialmente en forma de ácidos nucléicos. En los mamíferos, el ácido úrico se puede catabolizar un paso más, por la enzima uricasa, y se transforma en alantoína como producto final, que es muy soluble en agua y se elimina por la orina. En los primates superiores y especialmente en el hombre, el gen que regula la *uricasa* se perdió en una serie de mutaciones hace unos 15 a 20 millones de años y el ácido úrico es el metabolito final de las purinas. Se cree que el gen de la uricasa mutó años después de que los humanos perdieran la posibilidad de sintetizar la vitamina C (15 a 30 millones de años antes), que actúa como un antioxidante natural. El ácido úrico, al igual que la vitamina C, es otro antioxidante natural que previene el estrés oxidativo y el daño celular, y puede tener efectos beneficiosos para la salud. Es posible que los valores elevados de ácido úrico durante el Mioceno, periodo al parecer con fuentes alimentarias bajas de vitamina C y sodio, hayan ofrecido alguna ventaja evolutiva al ser humano<sup>1</sup>. El ácido úrico puede actuar como estimulante del sistema nervioso (es llamativa su similitud molecular con la cafeína y otros neuroestimuladores) y puede haber inducido la modificación de genes relacionados con el estado de alerta o inteligencia, que hayan provocado cambios favorables en la evolución de nuestra especie<sup>1</sup>.

Como muchos cambios genéticos, favorables en un entorno primitivo de alimentos escasos y mucha actividad física, es posible que la hiperuricemia sea la causa de diversos problemas actuales del hombre. La mayor parte de los mamíferos tienen unos valores de ácido úrico de 1-2 mg/dl. En los primates no humanos y humanos, con dietas primitivas, es de 2-4 mg/dl, y en los humanos con dieta occidental de 4-6 mg/dl<sup>2</sup>. Ante incrementos superiores el ácido úrico puede precipitar en los tejidos en forma de monourato sódico y causa la aparición de gota.

Con frecuencia es fácil observar pacientes en los que coexiste gota, obesidad, e hipertensión, con consumo abundante de calorías y alcohol. La posible relación del ácido úrico con la hipertensión se describió ya a finales del siglo XIX

y su asociación con diversas enfermedades cardiovasculares es bien conocida desde hace mas de 50 años<sup>3,4</sup>.

La hiperuricemia se incrementa progresivamente al aumentar los valores de presión arterial, con la insuficiencia renal, con la edad, es mayor en el varón que en la mujer y, en general, se incrementa cuando los factores de riesgo cardiovascular son numerosos<sup>2,4,5</sup>. Con estos datos, valorar si el incremento del ácido úrico es sencillamente un epifenómeno que acompaña al daño vascular (especialmente renal) causado por la hipertensión y por el resto de factores de riesgo cardiovascular mayores, o si es un factor de riesgo causal que provoca *per se* daño tisular directamente, es un tema de inacabada discusión. Se han realizado múltiples estudios epidemiológicos que intentan definir si los valores crecientes de ácido úrico se asocian, independientemente del resto de factores de riesgo, en la aparición de complicaciones cardiovasculares (ictus, hipertensión, o insuficiencia renal)<sup>6</sup>. Generalmente se usa el análisis multivariante, utilizando los valores de ácido úrico como variable dependiente y se corrigen por el resto de factores de riesgo cardiovascular mayores. Es lógico que se hayan encontrado resultados contradictorios con ese tipo de análisis que dependen de la población estudiada, de los datos empleados y de las correcciones estadísticas realizadas, por lo que es imposible encontrar una relación causa-efecto nítida.

En el presente número de REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA se publica un interesante trabajo de López Jiménez et al.<sup>7</sup>. Resalta la estrecha relación entre la presencia de síndrome metabólico (SM) e hiperuricemia, en un grupo de hipertensos de edad media y con función renal normal (filtrado glomerular  $\geq 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ). Los valores de ácido úrico se correlacionan con varios factores de riesgo clásicos, con el perímetro de la cintura y con la concentración de triglicéridos plasmáticos, dos de los componentes del SM, y se incrementan al aumentar el número de componentes del SM. La relación entre el SM y la presencia de hiperuricemia repite las asociaciones previas conocidas entre el ácido úrico (y gota), con la obesidad, diabetes e hipertensión. El mecanismo patogénico común de estos procesos (entre otros) es

probable que esté relacionado con el hiperinsulinismo que se produce en el SM. La insulina al reabsorber sodio reduce la excreción renal de ácido úrico y aumentaría sus valores plasmáticos. El mayor consumo de fructosa puede tener además un componente directo en el incremento de la obesidad, de la hipertensión<sup>4</sup> y en la aparición del SM<sup>8</sup>. Además, hay datos que indican que el ácido úrico puede tener una acción patogénica directa en el daño vascular y en la aparición de SM. En algunos estudios en sujetos no obesos, la hiperuricemia fue un marcador de aparición posterior del SM<sup>9</sup> y la hiperuricemia puede inducir además disfunción endotelial que es reversible con allopurinol<sup>10</sup>. Al mismo tiempo es necesario destacar que el concepto de SM como factor de riesgo cardiovascular está en continuo debate; no siempre se encuentra el SM como un factor predictor de riesgo independiente, a controlar por el resto de factores de riesgo cardiovascular mayores<sup>11</sup>.

La respuesta final acerca del papel del ácido úrico como factor de riesgo vascular vendría, al igual que ha sucedido con la hipertensión y con la hipercolesterolemia, de ensayos clínicos controlados en los que de forma prospectiva se redujesen los valores de ácido úrico en un brazo del estudio y se comparasen con el otro brazo tratado con placebo. En un ensayo, cruzado y doble ciego, realizado en 30 adolescentes, el tratamiento con allopurinol durante 4 semanas redujo significativamente los valores de presión arterial<sup>12</sup>. No obstante, realizar un estudio en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y demostrar que al disminuir la hiperuricemia se reducen las complicaciones cardiovasculares mayores, al igual que ocurre en el tratamiento de los factores de riesgo clásico, es muy difícil, costoso y no se ha realizado con ningún fármaco hipouricemante.

El efecto final del ácido úrico, como posible antioxidante protector del daño tisular, o como factor de riesgo cardiovascular independiente, es aún confuso y requiere más estudios para llegar a una conclusión definitiva.

Los algoritmos más frecuentes utilizados para el cálculo del riesgo vascular (Framingham, Score, Sociedad Europea de Hipertensión Arterial) no consideran la hiperuricemia como un factor de riesgo independiente para el cálculo del riesgo vascular. Cuando los valores séricos de ácido úrico son superiores a 9 mg/dl, el riesgo del depósito tisular de cristales de urato sódico y aparición de gota se incrementa tan notablemente que se deben implementar medidas dietéticas (dieta pobre en purinas animales y pérdida de peso, en primer lugar) y si no disminuye la uricemia, es razonable considerar un tratamiento farmacológico hipouricemante para prevenir la aparición de gota<sup>13</sup>. No obstante, bajo el punto de vista del riesgo cardiovascular y hasta que tengamos datos concluyentes, el tratamiento farmacológico de la hiperuricemia asintomática no se recomienda de forma rutinaria. Es razonable utilizar nuestros esfuerzos en el control

estricto de los factores de riesgo mayores, que tienen una eficacia contrastada.

## Bibliografía

1. Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GN, Angererhofer AJ, Benner SA. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease. *Med Hypotheses*. 2008;71:22-31.
2. Edwards NL. The role of hiperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21:132-7.
3. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA*. 1897;29:261-2.
4. Feig DI, Kang D-H, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811-21.
5. 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.
6. Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Costa JA, González C, Miralles A, Moral D, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:1-6.
7. López Jiménez M, Vigil Medina L, Condés Moreno E, García Carretero R, Fernández Mejías C, Ruiz Galiana J. Uricemia y síndrome metabólico en pacientes con hipertensión arterial. *Rev Clin Esp*. 2012;212:425-31.
8. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:F625-30.
9. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120:442-7.
10. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2004;94:932-5.
11. Costa JA, Rodilla E, Cardona J, González C, Pascual JM. Síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:150-6.
12. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA*. 2008;300:924-32.
13. Sancho Bueso T, García Puig J. Criterio terapéutico en la hiperuricemia. *Rev Clin Esp*. 2001;201:85-7.

J.M. Pascual Izuel

Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Sagunto, Valencia, España

Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, España

CIBER 03/06 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud III, Madrid, España  
Correo electrónico: pascual-jma@gva.es