

Asociación de la uricemia con la cardiopatía isquémica y la presión arterial: análisis mediante aleatorización mendeliana de 2 grandes cohortes

Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Lawlor DA, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: Mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347:f4262.

Objetivos: Evaluar la asociación entre los niveles de ácido úrico e hiperuricemia con la cardiopatía isquémica (CI) y la presión arterial (PA), y explorar el potencial papel de confusión del índice de masa corporal (IMC).

Material y métodos: Análisis mediante aleatorización mendeliana, usando las variaciones en genes específicos: SLC2A9 (rs7442295) como indicador de la uricemia, y FTO (rs9939609), MC4R (rs17782313) y TMEM18 (rs6548238) para el IMC. Se incluyó a las personas incluidas en 2 grandes estudios prospectivos de cohortes en Dinamarca. Se midieron los niveles plasmáticos de ácido úrico en 58.072 participantes del *Copenhagen General Population Study* y 10.602 del *Copenhagen City Heart Study*, con 4.890 y 2.282 casos de CI, respectivamente. La medición principal radicó en la PA y en la incidencia de CI.

Resultados: Se confirmó la asociación observacional, ya conocida, entre la hiperuricemia, el riesgo de CI y la elevación de la PA diastólica y sistólica. Sin embargo, al utilizar instrumentos genotípicos no se encontró ninguna evidencia de la presencia de asociación causal entre el ácido úrico, la CI y la PA. Se usaron instrumentos genéticos para investigar el papel del IMC como factor de confusión potencial en las asociaciones observacionales y se observó un efecto causal sobre los niveles de ácido úrico. Por cada aumento de 4 unidades en el IMC se observó un incremento en la uricemia de 0,03 mmol/l (intervalo de confianza del 95%: 0,02 a 0,04) y en el riesgo de la hiperuricemia del 7,5% (3,9 al 11,1%).

Conclusión: No hay evidencias sólidas que apoyen una relación causal entre uricemia y la CI o la PA. La evidencia

apoya la presencia de una relación causal entre el IMC y la uricemia. Este hallazgo apoya que el IMC actúa como factor de confusión en las asociaciones observacionales y sugiere un papel relevante de la obesidad en el desarrollo de las enfermedades relacionadas con el ácido úrico.

Comentario

A lo largo de la última década se mantenía cierta controversia sobre la relación encontrada en los estudios observacionales de grandes cohortes entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular. Mediante la aleatorización mendeliana que permite identificar polimorfismos genéticos ligados a factores de riesgo para determinar su efecto causal sobre una enfermedad, ha sido posible confirmar que no existe relación entre los niveles elevados de ácido úrico plasmático y la enfermedad cardiovascular. A pesar de que el análisis estadístico observacional indique la presencia de esta relación, la aleatorización mendeliana ha demostrado que el IMC actúa como factor de confusión. Así, el IMC se relaciona causalmente, y de forma independiente, tanto con la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial por un lado, como con los niveles elevados de ácido úrico plasmático, por otro.

Los investigadores reconocen como limitaciones del estudio que el gen (SLC2A9), utilizado como marcador de los niveles elevados del ácido úrico, es a su vez responsable de codificar un transportador celular de fructosa, no quedando claro el efecto causal del gen sobre el metabolismo del ácido úrico. Además, en el estudio no se identificaron los participantes tratados con fármacos para reducir la uricemia.

En definitiva, los procedimientos de aleatorización mendeliana han servido para desenmarañar una red de factores de riesgo relacionados entre sí, identificando como factor de confusión al IMC. Parece razonable suponer que las intervenciones que disminuyan el IMC puedan mejorar el tratamiento de la gota o de la litiasis renal.

I. Said Criado

Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Correos electrónicos: ismael.said@gmail.com,

ismael.said@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.08.003>