



REVISIÓN

Ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular

J. Cebollada^{a,*} y J.A. Gimeno^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 6 de noviembre de 2011; aceptado el 10 de abril de 2012

Disponible en Internet el 11 de mayo de 2012

PALABRAS CLAVE

Hiperuricemia;
Ácido úrico;
Riesgo vascular

KEYWORDS

Hyperuricemia;
Uric acid;
Vascular risk

Resumen La relación entre niveles séricos de ácido úrico y enfermedad cardiovascular es conocida desde hace tiempo. Sin embargo, ha sido en los últimos años cuando hemos encontrado creciente evidencia estableciendo el posible papel patogénico del ácido úrico en las diferentes manifestaciones de la enfermedad cardiovascular. La importancia de esta relación continúa siendo motivo de controversia y el debate sobre si debemos considerar la hiperuricemia un factor de riesgo vascular independiente o si es un mero epifenómeno de la enfermedad vascular o metabólica permanece abierto.

Esta revisión pretende repasar la evidencia sobre estos aspectos y analizar las implicaciones terapéuticas que los nuevos conocimientos pudieran conllevar.

© 2011 SEHLELHA. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Uric acid as cardiovascular risk factor

Abstract The relation between uric acid serum levels and cardiovascular disease has been known for a long time. However, it has been in recent times that we have found growing evidence that establishes the possible pathogenic role of uric acid in the different manifestations of cardiovascular disease. The importance of this relation continues to be cause of controversy and the debate is still open on whether we should consider hyperuricemia as an independent vascular risk factor or if it is a mere epiphenomenon of the vascular or metabolic disease.

This review aims to go over the evidence on these aspects again and to analyze the therapeutic implications that the new knowledge may involve.

© 2011 SEHLELHA. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y uno de los marcadores biológicos de reconocido papel patogénico desde la antigüedad. La relación entre niveles elevados de ácido úrico y gota es ampliamente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcebollada@salud.aragon.es (J. Cebollada).

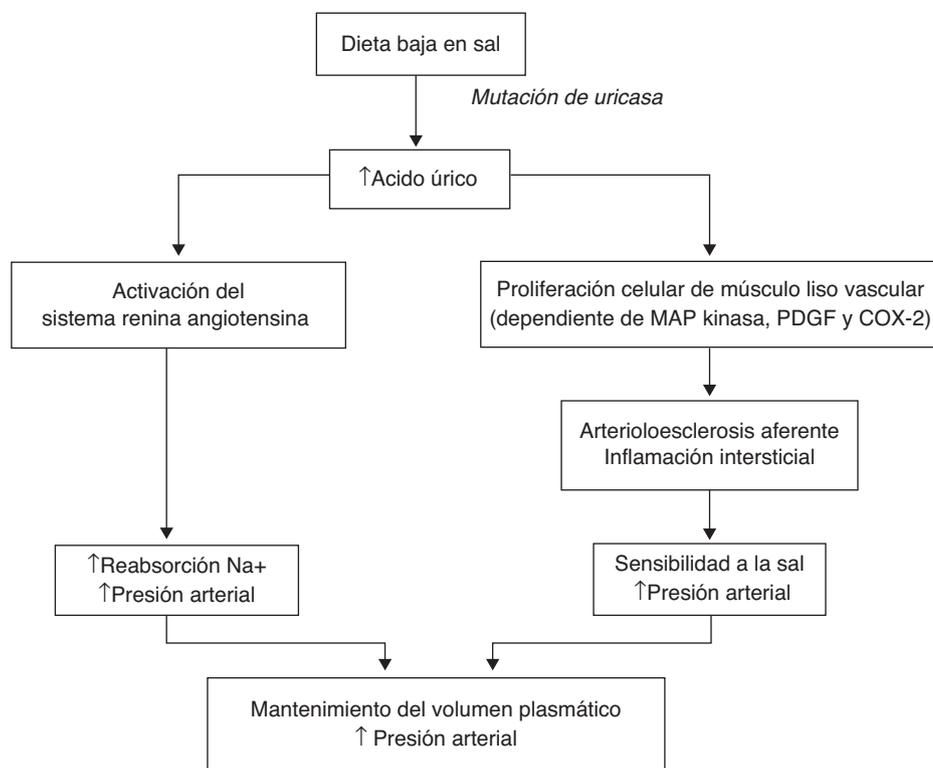


Figura 1 Mecanismo propuesto por el que la mutación de la uricasa proporcionó beneficios en términos de supervivencia a los homínidos del Mioceno. Adaptado de Watanabe et al.⁷.

conocida desde que en 1797 el químico inglés William Hyde Wollaston demostrase la presencia de urato en un tofo de su propia oreja¹. Habrían de pasar casi 100 años más para encontrar los primeros trabajos que relacionaran gota, hiperuricemia y otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial (HTA). En 1879 el Dr. Frederik Akbar Mohamed señalaba en *Lancet* que muchos de sus pacientes hipertensos venían de familias gotosas y planteaba la hipótesis de que el ácido úrico pudiera ser un factor determinante del desarrollo de la HTA². Diez años después, esta hipótesis resurgía cuando Haig propuso una dieta baja en purinas para prevenir la HTA y la enfermedad vascular³. El Dr. Nathan Smith Davis, en 1897, señalaba en su discurso de aceptación de la Presidencia de la American Medical Association que «la hipertensión arterial en la gota es debida en parte al ácido úrico u otras sustancias tóxicas en la sangre que elevan el tono de las arteriolas renales»⁴.

Lo cierto es que en comparación con el resto de los mamíferos, el ser humano es hiperuricémico. En la mayoría de los mamíferos, el ácido úrico generado durante el metabolismo de las purinas es degradado a alantoína por la enzima hepática uricasa.

El resultado son niveles séricos de ácido úrico entre 0,5 y 1,5 mg/dL. Por el contrario en humanos, simios y algunas especies de monos del nuevo mundo se han producido diversas mutaciones en el gen de la uricasa hasta hacerlo no funcionante⁵. Diversas hipótesis tratan de explicar las ventajas evolutivas que en su día supusieron estas mutaciones que habrían de traducirse en incrementos del ácido úrico a cifras en torno a los 2-4 mg/dL en primates no humanos y poblaciones humanas no expuestas a la dieta occidental

y cifras de 4 a 10 mg/dL en el ser humano moderno que consume una dieta occidental⁶. De acuerdo con estas hipótesis el incremento de ácido úrico podría haber ejercido papeles beneficiosos como neuroestimulante, inmunomodulador y antioxidante o como mecanismo que contribuyera a mantener la presión arterial en condiciones de dieta baja en sal. En este último sentido Watanabe et al.⁷ postulan que las mutaciones responsables de la desaparición del gen de la uricasa tuvieron lugar durante el Mioceno, una era en la que se produjeron importantes cambios climáticos que condujeron a la desaparición de algunas especies de primates y a modificaciones en los hábitos dietéticos de los homínidos con muy bajas ingestas de sal. En este entorno, el incremento de ácido úrico sérico permitió a nuestros antecesores mantener cifras adecuadas de presión arterial de las que derivó un aumento de supervivencia. Diversos trabajos en modelos animales realizados sugieren que este incremento de la presión arterial estaría mediado por la estimulación del sistema renina-angiotensina en un primer momento⁸ y por alteraciones de la microvasculatura renal en fases más avanzadas⁹ (fig. 1).

Ácido úrico e hipertensión arterial

Como hemos señalado desde los primeros trabajos de finales del siglo XIX se ha identificado una potencial relación entre ácido úrico y HTA.

Determinar si la elevación del ácido úrico era expresión de un incipiente deterioro de la función renal o si, por el contrario, niveles elevados de ácido úrico podían conducir

Tabla 1 Ácido úrico e hipertensión arterial

Evidencias que ligan ácido úrico e hipertensión arterial

*Niveles elevados de AU predicen el desarrollo de HTA**Niveles elevados de AU se observan en:*

- 25-60% de pacientes con HTA no tratada
- 90% de adolescentes con HTA esencial de comienzo reciente

*El aumento provocado de AU en roedores se traduce en HTA con todas sus características clínicas, hemodinámicas e histológicas**La reducción de AU mediante inhibidores de la xantina oxidasa reduce la presión arterial en adolescentes con HTA de reciente comienzo*

AU: ácido úrico; HTA: hipertensión arterial.

Adaptado de Feig et al.¹⁰.

al desarrollo de la HTA ha sido siempre una cuestión controvertida.

En la actualidad existe evidencia que vincula niveles elevados de ácido úrico con el desarrollo de HTA¹⁰ (tabla 1). La observación de que la hiperuricemia precede a la aparición de la HTA indica que puede desempeñar un potencial papel patogénico y que no es simplemente uno de los efectos de la hipertensión.

En adolescentes todavía es más significativa la asociación entre la presencia de ácido úrico elevado y la aparición de HTA esencial. El Moscow Children's Hypertension Study encontró que presentaban hiperuricemia el 9,5% de los niños con PA normal, el 49% de aquellos que tenía cifras límite de PA y un 73% de los niños con HTA moderada y grave¹¹. Por otra parte Feig y Johnson, al estudiar la presencia de HTA en un grupo de niños, comprobaron que los niveles medios de ácido úrico eran prácticamente idénticos entre los niños sanos y los que presentaban HTA de bata blanca ($3,6 \pm 0,8$ y $3,6 \pm 0,7$ mg/dL respectivamente; $P=0,80$), ligeramente más altos en los que se encontró HTA secundaria ($4,3 \pm 1,4$ mg/dL; $P=0,008$) y significativamente superiores en los niños con HTA esencial ($6,7 \pm 1,3$ mg/dL; $P < 0,0001$)¹². El hecho de que el ácido úrico no apareciera elevado en los niños con HTA secundaria reduce la probabilidad de que la hiperuricemia fuera consecuencia de la HTA. Y por otro lado disponemos de algunos estudios de intervención, bien es cierto que con muestras reducidas, en los que se comprueba que la administración de alopurinol a adolescentes hipertensos se traduce en reducciones significativas de la presión arterial¹³.

Recientemente, en una excelente revisión, Daniel Feig¹⁰ proponía los mecanismos patogénicos que podrían estar involucrados en el desarrollo de la HTA en presencia de hiperuricemia. Este modelo propone que se pueden alcanzar niveles elevados de ácido úrico a través de distintas vías. No solo las dietas ricas en purinas sino también la ingesta excesiva de fructosa pueden producir hiperuricemia¹⁴. Pero además de los factores dietéticos sabemos que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de HTA y obesidad en fases posteriores de la vida. Entre los mecanismos que se han propuesto para esta relación entre bajo peso neonatal e hipertensión se encuentra la reducción congénita en el

número de nefronas. Keller et al. publicaban un trabajo en 2003 en el que se comprobaba cómo sujetos de raza blanca con HTA esencial que fallecieron en accidente de tráfico tenían un número inferior de nefronas que sujetos control sin HTA muertos en circunstancias similares¹⁵.

Por su parte, Franco et al. comprobaron cómo niños de 8 a 13 años que habían tenido bajo peso al nacer tenían niveles de ácido úrico más alto y evidencia de disfunción endotelial aunque ninguno hubiera desarrollado HTA¹⁶.

Sea como fuere el modelo de Feig sugiere que el incremento de ácido úrico tendría efectos tanto a nivel renal como endotelial. En el riñón la hiperuricemia crónica podría estimular el sistema renina angiotensina¹⁷ e inhibir la liberación de óxido nítrico, favorecería los fenómenos de inflamación y fibrosis intersticial y pondría en marcha una enfermedad renal microvascular con histología superponible a la arterioesclerosis descrita clásicamente en la HTA esencial⁹. A nivel endotelial el ácido úrico produciría disminución de los niveles de óxido nítrico e incremento en la especies reactivas de oxígeno promoviendo la inflamación vascular y la proliferación de células de músculo liso vascular¹⁸. La consecuencia de todo ello sería la aparición de HTA que en un primer momento estaría mediada por mecanismos vasoactivos, fundamentalmente de vasoconstricción renal, pero que posteriormente y como consecuencia de la persistencia de esa vasoconstricción renal y del proceso de arterioesclerosis por esta favorecido, acabaría por convertirse en una hipertensión sensible a la sal cuyo curso evolutivo se haría independiente de la corrección de la hiperuricemia (fig. 2).

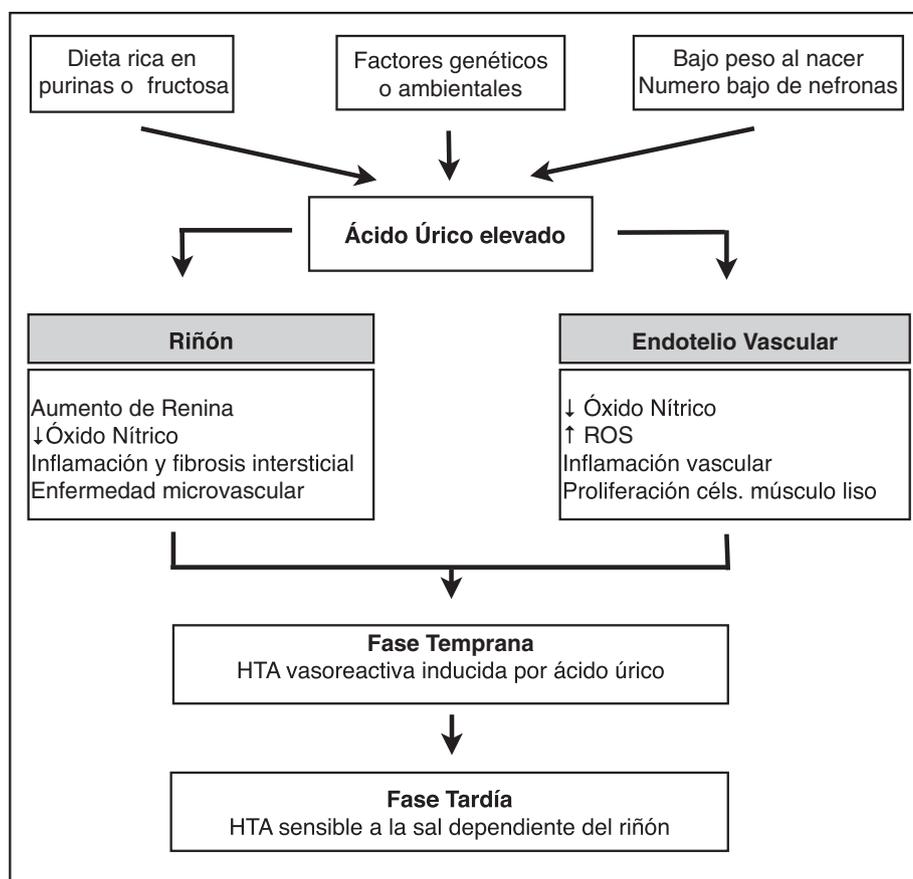
Acido úrico y enfermedad renal crónica

La hiperuricemia es un hallazgo frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica y puede ser la consecuencia directa del descenso en el aclaramiento renal. Sin embargo existe creciente evidencia que vincula los niveles elevados de ácido úrico con la aparición o empeoramiento de la enfermedad renal¹⁹.

Existen evidencias tanto desde el punto de vista clínico como experimental que relacionan los niveles aumentados de ácido úrico y la enfermedad renal crónica. Los modelos experimentales en ratas han puesto de manifiesto que la hiperuricemia produce en el riñón alteraciones similares a la nefropatía gotosa clásica excepto por la ausencia de microcristales de urato intrarrenales. Las lesiones que se producen de forma habitual comprenden glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial y arterioesclerosis²⁰.

Desde el punto de vista clínico sabemos hace tiempo que la hiperuricosuria marcada puede ser causa de fallo renal agudo, como se ve en pacientes con el síndrome de lisis tumoral¹². En relación con la enfermedad renal crónica disponemos de estudios epidemiológicos que han demostrado que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente del deterioro del filtrado glomerular en la población general²¹.

Iseki et al.²² demostraron en una cohorte prospectiva de 48.117 japoneses que el nivel sérico de ácido úrico predecía la aparición de enfermedad renal terminal, después de ajustar por distintas variables de confusión como proteinuria, HTA y dislipidemia. Otro trabajo²³, realizado este con una cohorte de 3.499 trabajadores tailandeses, identificó



HTA: Hipertensión arterial; ROS: Especies reactivas del oxígeno

Figura 2 Modelo de hipertensión arterial mediada por el ácido úrico. HTA: hipertensión arterial; ROS: especies reactivas de oxígeno. Adaptado de Feig et al.¹⁰.

la hipertensión sistólica, la hiperuricemia (definida en este estudio por niveles de ácido úrico > 6,3 mg/dL) y el índice de masa corporal superior a 24,9 kg/m² como determinantes del desarrollo de enfermedad renal crónica a lo largo de un seguimiento de 12 años. Incluso en un grupo de riesgo elevado para el desarrollo de la enfermedad renal como son los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) se ha demostrado la relación entre niveles de ácido úrico y el riesgo de pérdida precoz de filtrado glomerular de forma independiente a la aparición de microalbuminuria²⁴. Recientemente Zoppini et al. han publicado que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sin proteinuria franca, la presencia de hiperuricemia duplica el riesgo de desarrollar insuficiencia renal y que esta asociación se mantiene después de ajustar por distintos factores de riesgo cardiovascular o de daño renal²⁵.

Sin embargo, cuando analizamos sujetos con enfermedad renal crónica establecida, el nivel de ácido úrico pierde su capacidad de predecir la progresión de la enfermedad renal. A esa conclusión se llega en el estudio MDRD²⁶ sugiriendo que en presencia de enfermedad estructural establecida, las lesiones microvasculares y glomerulares están ya desarrolladas y dirigen la evolución de la enfermedad de forma independiente de otros factores como el ácido úrico.

Ácido úrico y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

La asociación clínica entre diabetes y obesidad con hiperuricemia y gota es conocida desde hace mucho 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 consecuente. La insulina reduce la excreción renal de ácido úrico, lo que ha llevado a suponer que la hiperuricemia es un epifenómeno del síndrome metabólico²⁷.

Sin embargo encontramos en la literatura pruebas de que la hiperuricemia antecede 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 establecía que la prevalencia de síndrome metabólico crecía 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. Era especialmente interesante comprobar cómo en sujetos no obesos la prevalencia se incrementaba desde un 5,9% para niveles de ácido úrico menores de 6 mg/dL hasta un 59% para niveles superiores a los 10 mg/dL²⁸. En una línea similar Wiik et al. en un subanálisis del estudio LIFE comprueban que,

en pacientes con HTA e hipertrofia de ventrículo izquierdo, los incrementos progresivos en los niveles de ácido úrico en plasma se traducen en aumento paralelo del riesgo de aparición de DM²⁹.

Las evidencias más sólidas del papel del ácido úrico en el desarrollo del síndrome metabólico las obtenemos en los modelos experimentales. En este sentido es muy demostrativo el trabajo de Sánchez-Lozada et al.³⁰ en el que se alimenta a un grupo de ratas con una dieta rica en fructosa. Es sabido que la dieta rica en fructosa promueve la aparición de hiperuricemia y síndrome metabólico. Efectivamente estas ratas desarrollan al cabo de 4 semanas niveles elevados de ácido úrico, triglicéridos, insulina plasmática e incrementan de forma significativa su presión arterial. La adición posterior a parte de las ratas de febuxostat, un nuevo inhibidor de la xantina oxidasa no análogo de las purinas, consigue la reducción de los niveles de ácido úrico, la corrección de la hipertrigliceridemia y del aumento de insulina plasmática y la normalización de la presión arterial. Este estudio permite no solo establecer un potencial vínculo patogénico entre ácido úrico y síndrome metabólico sino también demostrar que la corrección de la hiperuricemia es capaz de prevenir o revertir las características del síndrome metabólico.

Cuando nos referimos a la DM establecida los resultados son, sin embargo, dispares. Mientras algunos estudios establecen que los sujetos cuyos niveles de ácido úrico se encuentran en el cuartil superior de la distribución están expuestos a un incremento significativo del riesgo de nueva aparición de DM2, al compararlos con sujetos con ácido úrico en el cuartil inferior, incluso después de ajustar por factores de confusión³¹, en otros los resultados son más controvertidos, al demostrar el ácido úrico capacidad de predecir la aparición de DM2 solo en mujeres, pero no en hombres, y únicamente cuando los niveles de ácido úrico se encuentran por encima de los 7,0 mg/dL³².

Ácido úrico y otras enfermedades cardiovasculares

La hiperuricemia se asocia de forma potente con todas las manifestaciones de la enfermedad cardiovascular: enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, ictus, demencia vascular o preeclampsia³³.

Una vez más encontramos resultados enfrentados en la relación entre ácido úrico y enfermedad coronaria. En el NHANES III tras evaluar a más de 16.000 sujetos se observó que concentraciones de ácido úrico superiores a 6 mg/dL constituían un factor de riesgo de enfermedad coronaria independiente³⁴. Sin embargo, otros estudios poblacionales entre los que se encuentran el British Regional Heart Study³⁵, el Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study³⁶ o el mismo Framingham Heart Study³⁷ sugieren que cualquier papel potencialmente predictor del ácido úrico en el desarrollo de enfermedad coronaria se atenúa hasta perder la significación estadística al ajustar por los factores de riesgo cardiovascular más habituales.

Bos et al. publican, con relación al Rotterdam Study, que en una población de 4.385 individuos mayores de 55 años, sin antecedentes de enfermedad coronaria o ictus y que fueron seguidos durante más de 8 años, los niveles elevados

de ácido úrico se asociaron con el riesgo de enfermedad coronaria e ictus. En este estudio el ajuste por otros factores de riesgo vascular únicamente atenuó de forma ligera estas asociaciones, si bien es cierto que la asociación fue más fuerte en los sujetos no hipertensos que en los que presentaban HTA³⁸. Otros trabajos han establecido la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre hiperuricemia e ictus³⁹.

Pero es precisamente en la enfermedad cerebrovascular donde encontramos una de las mayores paradojas con relación al ácido úrico. Se ha descrito en los últimos años que el ácido úrico podría ejercer un cierto papel neuroprotector en los pacientes que sufren un ictus. Amaro et al., al evaluar a 317 pacientes que fueron tratados mediante fibrinólisis tras presentar un accidente cerebrovascular isquémico, observaron que niveles más altos de ácido úrico al ingreso se correlacionaban con un mejor pronóstico funcional, valorado mediante la escala de Rankin modificada, y con un menor volumen de infarto final⁴⁰. Se ha especulado sobre el efecto antioxidante que el ácido úrico podría ejercer sobre el área de penumbra isquémica limitando el área infartada. En realidad, se ha propuesto que el ácido úrico puede ejercer tanto efectos pro-oxidantes como antioxidantes dependiendo de la presencia de otros antioxidantes, del grado de estrés oxidativo y del momento de interacción con los tejidos. Así, el balance se inclinaría hacia la neuroprotección en situaciones de extraordinario estrés oxidativo como es el accidente cerebrovascular agudo⁴¹.

El debate: ¿es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular independiente?

A pesar de las numerosas evidencias que relacionan la hiperuricemia con las distintas expresiones clínicas de la enfermedad cardiovascular y con el riesgo cardiovascular en sí, ha existido una permanente controversia sobre la importancia e independencia de esta relación. Como ya se ha señalado, grupos de prestigio como el Framingham Heart Study Group³⁸ sostienen que no debe considerarse el ácido úrico como un factor de riesgo cardiovascular independiente y lo cierto es que los niveles séricos de ácido úrico no se encuentran en la actualidad entre los factores de riesgo incluidos en las diferentes tablas de valoración del riesgo cardiovascular disponibles⁴²⁻⁴⁴.

La dificultad radica en determinar si el ácido úrico debe ser considerado un factor de riesgo vascular «per se» y si desempeña un papel patogénico en el desarrollo de esta enfermedad cardiovascular. El problema parte de la frecuente presencia simultánea de la hiperuricemia con otros factores de riesgo clásicos y bien establecidos. Es habitual encontrar niveles elevados de ácido úrico en muchos grupos con riesgo cardiovascular elevado tales como: hipertensos, sujetos con enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, síndrome de apnea-hipopnea obstructiva, preeclampsia, etc.¹⁰ Para discriminar el papel que el ácido úrico representa en la enfermedad cardiovascular es habitual recurrir a análisis multivariantes donde trata de establecerse si la hiperuricemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente.

Aquí encontramos resultados dispares. Trabajos como el British Regional Heart Study³⁶ señalan que, si bien existe una

asociación significativa entre niveles séricos de ácido úrico y riesgo de enfermedad coronaria, después de realizar un ajuste basado en diversos factores, esta asociación pierde su significación estadística cuando el modelo de análisis incluye factores como el antecedente de enfermedad coronaria, niveles de colesterol, DM o presión arterial diastólica. En sentido opuesto, un estudio poblacional realizado en Finlandia por Leo Niskanen et al.⁴⁵ concluyó que los niveles séricos de ácido úrico elevados suponían un incremento significativo del riesgo de muerte cardiovascular y este riesgo incluso aumentaba al ajustar por diversos factores de riesgo cardiovascular o por la presencia de síndrome metabólico.

Un grupo de especial interés son los pacientes con DM2. La enfermedad cardiovascular representa la causa más frecuente de morbimortalidad en esta población^{46,47}. La hiperuricemia es frecuente en los pacientes con DM2 y podría suponer un factor de riesgo cardiovascular adicional^{48,49}. Estudios previos han analizado la relación entre niveles séricos de ácido úrico y enfermedad cardiovascular con resultados contradictorios. Mientras el grupo de Zoppini⁵⁰ en un estudio de cohortes que analiza más de 2.700 pacientes durante una media de 4,7 años asegura que los niveles elevados de ácido úrico están asociados con un riesgo aumentado de mortalidad cardiovascular, independientemente de diferentes factores de confusión, el Fremantle Diabetes Study⁵¹, tras completar el seguimiento de 1.268 pacientes con DM2 durante una media de 10,3 años, llega a la conclusión de que la aparente relación entre niveles de ácido úrico en el cuartil superior y mortalidad cardiovascular se diluye en el análisis multivariante y, en consecuencia, no considera al ácido úrico como un predictor independiente de mortalidad cardiovascular.

¿Existe evidencia a favor del tratamiento de la hiperuricemia sin gota?

Existen posicionamientos bastante definidos sobre la indicación del tratamiento hipouricemiantes para la prevención o el tratamiento de la artritis gotosa. La European League Against Rheumatism (EULAR) recomienda con este fin mantener los niveles de ácido úrico por debajo del umbral plasmático de saturación del ácido úrico a fin de prevenir la formación de cristales de urato o favorecer su disolución si ya están presentes. Para ello se recomienda que los niveles séricos de ácido úrico se mantengan por debajo de 6 mg/dL⁵².

Sin embargo, dado que la hiperuricemia no está actualmente reconocida como factor de riesgo vascular independiente en ninguna de las guías de prevención o manejo de la enfermedad cardiovascular, no existen recomendaciones referentes al tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Sí que disponemos de estudios en los que se demuestra que la corrección de la hiperuricemia mediante tratamiento farmacológico consigue mejorías en distintas áreas de la enfermedad cardiovascular.

Ya hemos comentado como en modelos experimentales animales un inhibidor de la xantina oxidasa como febuxostat reduce la aparición de síndrome metabólico. El tratamiento con alopurinol ha demostrado en pacientes con insuficiencia renal crónica reducciones en el deterioro de la función renal y tasas inferiores de eventos cardiovasculares^{53,54}. Resulta

interesante el trabajo publicado por Norman et al.⁵⁵ donde se muestra que, en pacientes con enfermedad coronaria documentada angiográficamente, la adición de alopurinol (600 mg al día) al tratamiento antianginoso habitual logra una mejoría significativa de todos los parámetros evaluados en una ergometría posterior: tiempo hasta depresión del ST, tiempo de ejercicio total y tiempo hasta la aparición de angina. Los autores concluyen que el tratamiento con alopurinol a dosis altas mejora la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina estable. La cuestión que se plantea en este y en otros artículos es en qué medida el beneficio del tratamiento con hipouricemiantes depende de las reducciones obtenidas en niveles de ácido úrico y en qué medida es consecuencia de las propiedades antioxidantes que los inhibidores de la xantina oxidasa poseen.

Conclusiones

En esta revisión se ha tratado de repasar la cada vez más abundante literatura acerca del papel del ácido úrico en la enfermedad cardiovascular. A lo largo de la última década la comunidad científica ha pasado de considerar el ácido úrico un compañero de viaje habitual de la mayoría de las expresiones de la enfermedad cardiovascular a valorarlo como un posible factor de riesgo independiente para el desarrollo de las mismas. Los modelos animales sugieren un potencial papel patogénico en el desarrollo de la HTA, el síndrome metabólico o la enfermedad renal crónica.

Muchos estudios poblacionales apoyan esta teoría, aunque no todos. Actualmente disponemos de publicaciones en las que el ácido úrico se comporta como un factor de riesgo vascular independiente aun después de ajustar, en modelos multivariantes, por todos los factores de riesgo clásicamente considerados. Pero, al mismo tiempo, trabajos igualmente sólidos niegan está relación independiente y demuestran que el significado estadístico de la hiperuricemia como factor de riesgo se atenúa hasta desaparecer en presencia de, por ejemplo, microalbuminuria, dislipidemia o síndrome metabólico. La cuestión es cómo valorar esta disparidad de resultados. Tal vez la diferencia fundamental entre las publicaciones presentadas se encuentre en la selección de la población estudiada. Los estudios muestran una mayor relevancia de la hiperuricemia cuando se analizan poblaciones generales sin evidencia de enfermedad vascular o metabólica desarrollada. De esta manera parece que el ácido úrico tiene un papel predictor, y posiblemente patogénico, más relevante en las fases preclínicas de la enfermedad vascular o metabólica mientras que cuando esta se encuentra ya establecida la hiperuricemia que presentan los sujetos es un mero marcador, consecuencia de dicha enfermedad.

Los datos presentados tientan al médico clínico a intentar reducir los niveles séricos de ácido úrico a fin de disminuir el riesgo vascular de los individuos. Son muchos los trabajos que muestran que el riesgo vascular se incrementa desde niveles de ácido úrico inferiores a los actualmente considerados como normales. Así, 6 mg/dL representa la concentración sérica de ácido úrico capaz de precipitar y de formar cristales pero, en términos de protección vascular, el riesgo aumenta a partir de concentraciones próximas a los 4,5 mg/dL. No obstante debemos considerar

que los fármacos disponibles para reducir los niveles séricos de ácido úrico, incluidos probenecid, alopurinol y febuxostat, no están exentos de efectos secundarios y en el momento actual no existe evidencia suficiente para justificar el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Son precisos nuevos trabajos que demuestren que una intervención precoz dirigida a reducir o controlar los niveles séricos de ácido úrico se traduce en una reducción significativa de la aparición de enfermedad vascular en cualquiera de sus manifestaciones clínicas o, en su defecto, de estudios que permitan identificar grupos específicos de población que presenten un riesgo especialmente alto de desarrollar problemas vasculares asociados al ácido úrico y en los que el balance riesgo/beneficio estaría claramente inclinado a favor del tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Nuki G, Simkin P. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther.* 2006;8 Suppl. 1:S1.
- Mohamed FA. On chronic Bright's disease and its essential symptoms. *Lancet.* 1879;1:399-401.
- Haig A. On uric acid and arterial tension. *BMJ.* 1889;1:288-91.
- Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA.* 1897;29:261-2.
- Wu X, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol.* 1992;34:78-84.
- Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GN, Angerhofer 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.
- Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kan Hellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40:355-60.
- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1101-6.
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia Y-Y, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;6:F991-7.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359:1811-21.
- Rovda Iu I, Kazakova LM, Plaksina EA. Parameters of uric acid metabolism in healthy children and in patients with arterial hypertension. *Pediatratria.* 1990;19-22.
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood hypertension. *Hypertension.* 2003;42:247-52.
- 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.
- Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, Nakagawa T, Feig DI, Kang DH, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:899-906.
- Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348:101-8.
- Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension.* 2006;48:45-50.
- Saito I, Saruta T, Kondo K, Nakamura R, Oguro T, Yamagami K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1978;26:241-7.
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67:1739-42.
- Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, Pontremoli R. Serum Uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived. *J Clin Hypertens.* 2006;8:510-8.
- Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2888-97.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hiperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:642-50.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Seki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hiperuricemia on the early detection of renal failure in a cohorte of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001;24:691-7.
- Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, Stitchantrakul W, Krittaphol V, Lolekha P, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:791-9.
- Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A, et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes: results of a 6-year follow-up. *Diabetes Care.* 2010;33:1337-43.
- Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, 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.
- Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;51:1908-19.
- Edwards NL. The role of hiperuricemia in vascular disorders. *Current Opinion in Rheumatology.* 2009;21:132-7.
- Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hiperuricemia. *Am J Med.* 2007;120:442-7.
- Wiik BP, Larstorp ACK, Hoiieggen A, Kjeldsen SE, Olsen MH, Ibsen H, et al. Serum uric acid is associated with new onset diabetes in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *Am J Hypertens.* 2010;23:845-51.
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, Soto V, Avila-Casado C, Vega-Campos IP, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;294:F710-8.

31. Wang T, Bi Y, Xu M, Huang Y, Xu Y, Li X, et al. Serum uric acid associates with the incidence of type 2 diabetes in a prospective cohort of middle-aged and elderly Chinese. *Endocrine*. 2011;40:109–16.
32. Yamada T, Fukatsu M, Suzuki S, Wada T, Joh T. Elevated serum uric acid predicts impaired fasting glucose and type 2 diabetes only among Japanese women undergoing health checkups. *Diabetes Metab*. 2011;37:252–8.
33. Kang DH, Finch J, Nakagawa T, Karumanchi SA, Kanellis J, Granger J, et al. Uric acid, endothelial dysfunction and pre-eclampsia: searching for a pathogenetic link. *J Hypertens*. 2004;22:229–35.
34. Ward H. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet*. 1998;352:670–1.
35. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart*. 1997;78:147–53.
36. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2000;10:136–43.
37. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131:7–13.
38. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37:1503–7.
39. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29:635–9.
40. Amaro S, Urrea X, Gómez-Choco M, Obach V, Cervera A, Vargas M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke*. 2011;42 Suppl. 1:528–32.
41. Logallo N, Naess H, Idicula TT, Brogger J, Waje-Andreassen U, Thomassen L. Serum uric acid: neuroprotection in thrombolysis. The Bergen Norstroke Study. *BMC Neurology*. 2011;11:114.
42. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.
43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al., Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
44. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl. 2:E1–40.
45. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004;164:1546–51.
46. Preis SR, Hwang SJ, Coady S, Pencina MJ, D'Agostino Sr RB, Savage PJ, et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation*. 2009;119:1728–35.
47. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Causespecific mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:756–61.
48. Fukui M, Tanaka M, Shiraishi E, Harusato I, Hosoda H, Asano M, et al. Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2008;57:625–9.
49. Newman EJ, Rahman FS, Lees KR, Weir CJ, Walters MR. Elevated serum urate concentration independently predicts poor outcome following stroke in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22:79–82.
50. Zoppini G, Targher G, Negri C, Stoico V, Perrone F, Muggeo M, et al. Elevated serum uric acid concentrations independently predict cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32:1716–20.
51. Ong G, Davis WA, Davis TME. Serum uric acid does not predict cardiovascular or all-cause mortality in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2010;53:1288–94.
52. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1312–24.
53. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology*. 2009;48:804–6.
54. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Verdalles V, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1388–93.
55. Norman A, Ang D, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375:2161–7.