

¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular?, ¿cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica?

P. Molina, S. Beltrán, A. Ávila, V. Escudero, J.L. Górriz, E. Alcoy, L.M. Pallardó

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Nefrologia Sup Ext 2011;2(5):131-9

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11086

RESUMEN

La complejidad del metabolismo del ácido úrico y el hecho de compartir mecanismos patogénicos de otros factores de riesgo han hecho difícil determinar si la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal, de manera que, históricamente, las guías clínicas no han recomendado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. En el presente artículo se realiza una revisión de los estudios recientemente publicados que han evaluado la relación entre los niveles de ácido úrico y la enfermedad renal y cardiovascular, detectados mediante búsqueda Medline, la bibliografía cruzada de los propios artículos obtenidos y las revisiones publicadas en los últimos años. Se resumen 43 estudios de cohortes que incluyen análisis multivariante. Se señalan los resultados contradictorios de los mismos, así como las limitaciones de este tipo de estudios a la hora de establecer relaciones causales. Se analizan otros tipos de estudios recientemente publicados que sí apoyan la idea de que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente: modelos experimentales, estudios epidemiológicos en población de muy bajo riesgo, metanálisis y, especialmente, ensayos clínicos aleatorizados. Por último, se comentan los avances en el conocimiento del metabolismo del ácido úrico y los mecanismos propuestos que enlazan la hiperuricemia con el riesgo cardiovascular, estableciéndose la hipótesis de que la enfermedad renal subclínica sería un factor de mediación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular. Se concluye enfatizando la independencia de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y recomendando su tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Ácido úrico. Hiperuricemia. Enfermedad cardiovascular. Enfermedad renal crónica.

Is uric acid a cardiovascular risk factor? How is it involved in chronic kidney disease progression?

ABSTRACT

The complexity of uric acid metabolism, and the fact that it shares some of the pathogenic mechanisms of other risk factors, have made it difficult to establish whether hyperuricemia is an independent risk factor for cardiovascular disease, with the result that historically, clinical guidelines have not recommended the treatment of asymptomatic hyperuricemia. Here we review all the recently published studies which evaluate the relationship between levels of serum uric acid and kidney and cardiovascular disease, identified through Medline searches, bibliography cross-referencing, and review articles. 43 cohort studies, including multivariate analysis were summarized. Their conflicting results and the limitations of such studies in establishing causal relationships were pointed out. We analyzed other recently published studies that do support the idea that hyperuricemia is an independent risk factor: experimental models, epidemiological studies in population with very low risk, meta-analysis and, especially, randomised clinical trials. Finally, we focused on the latest advances in the understanding of uric acid metabolism, and the proposed mechanism linking hyperuricemia with cardiovascular risk, postulating the hypothesis of sub-clinical kidney disease as a mediator in the biological pathway between hyperuricemia and cardiovascular disease. We concluded by emphasizing the independence of hyperuricemia as a cardiovascular risk factor and recommending treatment in patients with chronic kidney disease

Keywords: Uric acid. Hiperuricemia. Cardiovascular disease. Chronic kidney disease.

Correspondencia: Pablo Molina

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Dr. Peset.

Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46007 Valencia.

molina_pab@gva.es

INTRODUCCIÓN

La hiperuricemia es una alteración metabólica, exclusiva del ser humano, con un espectro clínico muy heterogéneo que in-

cluye la hiperuricemia asintomática (aumento de los niveles séricos de urato), la artritis gotosa aguda (episodios recurrentes de artritis aguda por depósito de cristales de urato monosódico), la gota tofácea (agregados de cristales de urato monosódico en la piel y el tejido celular subcutáneo), la nefropatía por ácido úrico (incluyendo la afectación glomerular y túbulo-intersticial, aguda y crónica) y la nefrolitiasis úrica¹. En todas estas manifestaciones es donde clásicamente se ha indicado el tratamiento hipouricemiente, excepto en la hiperuricemia asintomática, entidad en la cual se centra el presente artículo y cuyo interés ha aumentado enormemente en los últimos años, en gran parte porque se ha sugerido que puede ser un factor de riesgo independiente de enfermedad y mortalidad cardiovascular^{2,3}. En esta revisión se recogen los estudios publicados desde 2008 que, a nuestro criterio, son más relevantes para dilucidar si la hiperuricemia puede ser, además de un factor de riesgo cardiovascular y renal, un objetivo terapéutico. Hemos revisado todos los originales recientemente publicados mediante búsqueda MEDLINE (palabras clave utilizadas a fecha 2 de enero de 2011: (hyperuricemia) AND chronic kidney disease; (hyperuricemia) AND cardiovascular risk factors), la bibliografía cruzada de los propios artículos obtenidos, así como las revisiones publicadas en los últimos años.

CONCEPTO DE HIPERURICEMIA

La hiperuricemia se define como el aumento de los niveles séricos de urato a partir del cual se excede su límite de solubilidad, lo que ocurre, en sentido estricto en el ser humano (temperatura: 37 °C) a una concentración de 6,8 mg/dl. Debido al efecto uricosúrico de los estrógenos, en muchos estudios epidemiológicos el límite superior ha sido fijado en 7 mg/dl en hombres y 6 mg/dl en mujeres. Independientemente del sexo, y a efectos prácticos, podemos fijar el límite en 7 mg/dl, a partir del cual se aumenta el riesgo de artritis y nefrolitiasis. Sin embargo, niveles en el rango superior de la normalidad (>5,2 mg/dl) se han asociado con enfermedad cardiovascular^{3,4}.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERURICEMIA

Desconocemos la prevalencia de hiperuricemia en nuestro medio. En el Reino Unido y en Estados Unidos, se ha estimado entre el 15 y el 20% de la población, mientras que en otras partes del mundo, como China, varía ampliamente (desde el 1,4% en zonas rurales hasta un 40,3% en zonas urbanas). Al menos en países desarrollados, su prevalencia se ha incrementado en las últimas décadas, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, los cambios en la dieta y el incremento en la prevalencia de hipertensión arterial, síndrome metabólico y obesidad⁵⁻⁷. Esta asociación entre la

hiperuricemia y los principales factores de riesgo cardiovascular está descrita desde el siglo XIX⁸. Sin embargo, siempre se ha considerado esta relación como un epifenómeno dentro de la patogenia de la propia enfermedad cardiovascular, más que una relación causal. Del mismo modo, la asociación entre enfermedad renal e hiperuricemia también se conoce desde hace décadas. Antes de la disponibilidad de tratamientos hipouricemiantes eficaces, el 40% de los pacientes con gota presentaban algún grado de insuficiencia renal, siendo ésta la causa de muerte en, aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes⁹. Desde entonces, un gran número de estudios epidemiológicos han estudiado la relación entre hiperuricemia, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal.

HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y RENAL: ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

En la tabla 1 se exponen los principales estudios epidemiológicos que han tratado de demostrar la independencia de la hiperuricemia como factor de riesgo de enfermedad y mortalidad cardiovascular, mediante el análisis multivariante. Aunque la mayoría de ellos apoyan esta idea, un pequeña parte de los estudios, entre ellos alguno tan relevante como el estudio Framingham¹⁰, no encuentran un efecto directo de los niveles de ácido úrico en la incidencia de enfermedad coronaria o muerte por cualquier causa, una vez se ajusta el análisis mediante potenciales variables de confusión. Mayor homogeneidad se observa en los estudios de cohortes que analizan la asociación de hiperuricemia y su potencial papel en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal (tabla 2). En este caso, todos los estudios realizados con población general sí observan una asociación independiente entre niveles de ácido úrico y enfermedad renal, mientras que en los estudios en los que se incluyen pacientes prevalentes con enfermedad renal se pierde fuerza en dicha asociación, probablemente porque la insuficiencia renal produce un descenso en la excreción renal de ácido úrico, actuando como variable de confusión, y porque la propia insuficiencia renal es un predictor más potente de progresión que los niveles de ácido úrico. Una prueba de que la importancia relativa de estas asociaciones epidemiológicas sigue siendo controvertida es la aparición, en los últimos años, de numerosas revisiones en la literatura^{2,3,11-17}, así como la exclusión del tratamiento de la hiperuricemia como un objetivo terapéutico, en las guías de buena práctica clínica.

CAUSAS DE LA DISCREPANCIA ENTRE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

Dos grupos de factores han dificultado que se pueda determinar el papel de los niveles de ácido úrico en la patogenia de la enfermedad cardiovascular y renal: la propia complejidad

Tabla 1. Estudios de cohortes que incluyen análisis multivariante para determinar la asociación de hiperuricemia y enfermedad cardiovascular

Referencia	n	Tipo de población	Seguimiento (años)	¿Predictor independiente?
Ben-Dov IZ, Kart JD. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011. En prensa	2.449	General	24	Sí (muerte CV)
Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, et al. <i>Am J Kidney Dis</i> 2010; 56(2):273-88	246.697	General	8,5	Sí (muerte CV)
Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. <i>J Intern Med</i> 2009; 266: 558-70	417.734	General	11,8	Sí (incidencia de ICC, CI e ictus)
Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. <i>Arthritis Rheum</i> 2009;61(2):225-32	90.393	General	8,2	Sí (muerte CV e ictus)
Magdalena M, Mark JS, Xuelei W, et al. <i>Am J Kidney Dis</i> 2009; 53:796-803	840	ERC 3-4	10,0	Sí (muerte por cualquier causa)
Zoppini G, Perrone F, Targher G, et al. <i>Diabetes Care</i> 2009;32:1716-20	2.726	DM tipo 2	4,7	Sí (muerte CV)
Alimonda AL, Nunez J, Nunez E, et al. <i>Eur J Intern Med</i> 2009;20:74-9	560	ICC aguda	0,9	Sí (muerte CV)
Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al. <i>Clin Chem</i> 2008;54(2): 273-84	83.683	General (hombres)	13,6	Sí (muerte por ICC e ictus)
Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, et al. <i>Int J Cardiol</i> 2008;125(2):232-9	28.613	Mujeres posmenopáusicas	15,2	Sí (muerte CV y por ICC, CI e ictus)
Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. <i>Arch Intern Med</i> 2008;168(10):1104-10	9.105	General (hombres)	17,0	Sí (muerte de cualquier causa; sólo si gota)
Dehghan A, Hofman A, Hoek MV, et al. <i>Diabetes Care</i> 2008; 31: 361-2.	4.536	General	10,1	Sí (incidencia de DM)
Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> 2008; 28:1186-92	3.604	General (hombres)	11,7	Sí (muerte CV)

CV: cardiovascular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; DM: diabetes mellitus; CI: cardiopatía isquémica.

del metabolismo del ácido úrico y las limitaciones de los estudios epidemiológicos para establecer relaciones causales entre los fenómenos estudiados.

Metabolismo del ácido úrico

El ácido úrico en el hombre es el producto final del catabolismo de las bases purínicas (adenina y guanina) que forman parte de los nucleótidos monofosfato de adenosina y guanosina (AMP, GMP) y los ácidos nucleicos (ARN y ADN). Las purinas tienen un origen endógeno (resultado de la síntesis de las purinas y del catabolismo de los ácidos nucleicos), de producción relativamente constante, y un origen exógeno, cuya pro-

ducción puede reducirse hasta en un 40% en las dietas libres de purinas. El paso final en la metabolización de las purinas se realiza por la acción del enzima xantina óxido-reductasa (inhibida por el alopurinol y el febuxostat), que transforma la hipoxantina en xantina y finalmente ácido úrico (figura 1)^{1,13}. Esta enzima genera especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, lo que podría contribuir a la disfunción endotelial propia de la enfermedad cardiovascular con descenso del óxido nítrico¹⁸⁻²⁰. En la mayoría de los mamíferos, excepto en el hombre y en los primates, el ácido úrico es metabolizado por la enzima uricasa en alantoína, un metabolito 10 veces más soluble en la orina que el ácido úrico. En los humanos, el gen que codifica la uricasa no se expresa, lo que hace que los niveles de urato en plasma humano sean 10 veces mayores que en el res-

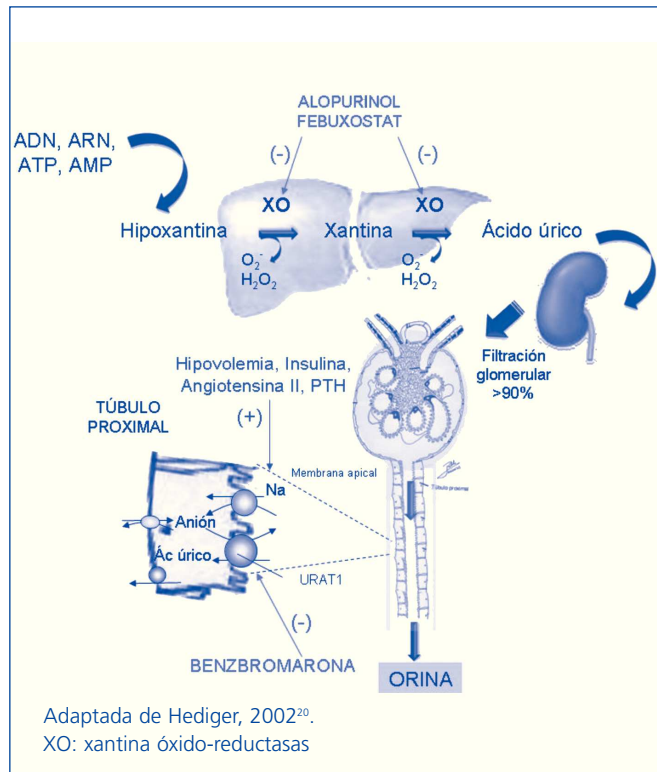


Figura 1. Metabolismo del ácido úrico.

to de las especies, lo que se acompaña de un mayor riesgo de gota y nefrolitiasis. El 75% del ácido úrico formado se elimina por el riñón y el 25% por el aparato digestivo, donde las bacterias intestinales lo degradan a alantoína. La mayoría del ácido úrico plasmático es filtrado por el riñón, ya que menos de un 5% se encuentra unido a proteínas, y el 90% del ácido úrico filtrado sufre reabsorción tubular¹. Aunque no se conocen del todo los mecanismos responsables del manejo renal del ácido úrico, se acepta que el transporte renal está regulado por un sistema constituido por cuatro mecanismos: filtración glomerular, reabsorción tubular presecretora, secreción tubular y reabsorción tubular postsecretora. Dentro del complejo manejo tubular del ácido úrico hay dos aspectos de especial interés para el nefrólogo clínico. Por un lado, la existencia del receptor URAT1, lugar de acción de los fármacos uricosúricos (probenecid, benzbromarona y losartán) y que es responsable de la reabsorción en el túbulo proximal del urato filtrado, gracias al intercambio por aniones orgánicos cuya concentración intracelular depende, a su vez, de su absorción previa del ultrafiltrado a través de un cotransportador sodio dependiente y del cual el urato no es sustrato. Por otro lado, la relación paralela e indirecta que existe entre la reabsorción tubular de sodio y ácido úrico. La reabsorción de ácido úrico se produce por un intercambio aniónico por un transportador dependiente de sodio, lo que podría explicar por qué en situación de hipovolemia (y en estados de incremento de la pro-

ducción de angiotensina II, de hormona paratiroidea y de insulina) se produce un aumento de la reabsorción de sodio y de ácido úrico^{21,22}.

En conclusión, la complejidad del metabolismo del ácido úrico y el hecho de compartir los mismos mecanismos patogénicos de otros factores de riesgo cardiovascular hacen difícil su estudio. Así, el descenso del filtrado glomerular que acompaña la enfermedad renal produce hiperuricemia. El mismo efecto tiene el descenso de la excreción de ácido úrico secundario al uso de diuréticos, la depleción de volumen y la hipoperfusión sistémica asociada a la insuficiencia cardíaca congestiva. Todo ello dificulta determinar si la hiperuricemia es causa o consecuencia de la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular. Lo mismo sucede con la disminución de la excreción de ácido úrico asociada con el hiperinsulinismo en el síndrome metabólico. En este sentido, merecen especial atención los últimos trabajos que demuestran la relación entre la hiperuricemia y la incidencia de síndrome metabólico mediado por fructosa. Así, en Estados Unidos, el aumento del consumo de jarabe de fructosa en un 2.000% en los últimos 30 años ha coincidido con la epidemia de obesidad, síndrome metabólico y enfermedad renal crónica²³. El jarabe de fructosa, obtenido a partir del maíz, es una alternativa más barata que los edulcorantes de caña de azúcar y se usa principalmente en la industria de refrescos y bollería industrial. A diferencia de la glucosa, la metabolización de la fructosa aumenta los niveles de ácido úrico. La enzima clave en este proceso es la fructokinasa, que utiliza ATP para fosforilar la fructosa en fructosa-1-fosfato. En contraste con otras enzimas implicadas en el metabolismo de los hidratos de carbono, la fructokinasa no se regula mediante retroalimentación negativa, por lo que ante una sobrecarga de fructosa se produce un gran consumo de ATP hepático, lo que a su vez genera un aumento de la síntesis endógena de ácido úrico²⁴. Esta hiperuricemia asociada al consumo de refrescos ricos en fructosa es un factor de riesgo independiente para la incidencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica^{25,26}.

Limitaciones de los estudios observacionales

Los estudios epidemiológicos han intentado demostrar la independencia en la relación estadística descrita entre la hiperuricemia asintomática y la incidencia de enfermedad cardiovascular e insuficiencia renal. Sin embargo, por su propio diseño estos estudios no pueden establecer relaciones causales entre los fenómenos estudiados. Además, según la metodología empleada y el número de covariables utilizadas en el análisis multivariante se pueden obtener resultados contradictorios². En este sentido, el uso de determinadas covariables puede ser apropiado si la covariable es un factor de confusión, pero es un error metodológico en el caso de que la covariable sea un mediador patogénico intermedio entre el factor de riesgo y la enfermedad cardiovascular. De este modo,

Tabla 2. Estudios de cohortes que incluyen análisis multivariante para determinar la asociación de hiperuricemia y enfermedad renal

Referencia	n	Tipo de población	Seguimiento (años)	¿Predictor independiente?
Ben-Dov IZ, Kart JD. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2011. En prensa	2.449	General	24,0	Sí (incidencia de IR aguda y crónica)
Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. <i>Am J Kidney Dis</i> 2010;56(2):264-72	900	General	4,9	Sí (progresión de IR)
Hsu C-Y, Iribarren C, McCulloch CE, et al. <i>Arch Intern Med</i> 2009;169:342-50	177.570	General	25,0	Sí (incidencia de ERC 5 con necesidad de diálisis)
Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, et al. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2008;19:1204-11	13.338	General	8,5	Sí (incidencia de ERC)
Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2008;23:1265-73	17.375	General	7,0	Sí (incidencia de ERC)
Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, et al. <i>Hypertens Res</i> 2001;24:691-7	6.403	General	2,0	Sí (incidencia de ERC)
Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, et al. <i>Transplantation</i> 2010;89(5):573-9	212	Trasplante renal	5,7	Sí (pérdida del injerto, creatinina y FG al año)
Min SI, Yun IJ, Kang JM, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24(8):2584-90	281	Trasplante renal	4,8	Sí (riesgo de nefropatía crónica y peor supervivencia)
Park JT, Kim DK, Chang TI, et al. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2009;24:3520-5	134	Diálisis peritoneal	2,0	Sí (mayor tasa de pérdida de diuresis residual)
Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. <i>Am J Kidney Dis</i> 2007;50:239-47	5.808	General	9,0	Sí (riesgo de descenso de FG ≥ 3 ml/min/1,73 m ² /año) No (incidencia de ERC)
Magdalena M, Mark JS, Xuelei W, et al. <i>Am J Kidney Dis</i> 2009;53:796-803	840	ERC 3-4	10,0	No
Sturm G, Kollerits B, Neyer U, et al. <i>Exp Gerontol</i> 2008;43:347-52	177	ERC	7,0	No

IR: insuficiencia renal; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

si la enfermedad renal es un factor de confusión, el ajuste del riesgo según el grado del filtrado glomerular atenuará la fuerza de asociación entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular. En cambio, si la enfermedad renal es un mediador biológico entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular, el descenso del filtrado glomerular no debería incluirse en el análisis multivariante, con lo que la hiperuricemia sería un potente objetivo terapéutico para reducir la enfermedad renal y cardiovascular. Para complicar más las cosas, existiría la posibilidad de que la enfermedad renal, en mayor o menor grado, sea a la vez un mediador y un factor de confusión entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular. Esta idea es la que ha ido ganando fuerza en las últimas revisiones^{2,11,18}.

APROXIMACIÓN AL CONOCIMIENTO DEL ÁCIDO ÚRICO

Una vez analizados los resultados y las dificultades de los estudios epidemiológicos que sugieren una relación causal entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular y renal, agrupamos en cuatro grupos los estudios recientemente publicados que pueden ayudar a establecer una relación etiopatogénica entre el aumento de los niveles de ácido úrico y la enfermedad renal y cardiovascular: los modelos experimentales, los estudios de cohortes en población sin riesgo cardiovascular, los metanálisis y los ensayos clínicos aleatorizados.

Modelos experimentales

Estos estudios proporcionan mecanismos potenciales por los cuales la hiperuricemia puede ser un factor independiente de hipertensión arterial y enfermedad renal.

En un modelo murino²⁷ en el que se generó hiperuricemia mediante la administración de ácido oxónico, un inhibidor de la uricasa, en ratas normales y con insuficiencia renal tras nefrectomía 5/6 sometidas a dieta normosódica, se observó, mediante técnicas de micropunción y estudio histológico, un aumento de la presión arterial con estrechamiento de la arteriola aferente, vasoconstricción cortical con descenso de la tasa de filtrado glomerular por nefrona e hipertensión intraglomerular en ambos grupos de ratas, con posterior desarrollo de glomerulosclerosis y fibrosis túbulo-intersticial. Además, la adición de alopurinol revirtió los cambios histológicos y el aumento de presión arterial, especialmente en el grupo con función renal normal.

En otro estudio²⁸ se compararon dos grupos de ratas según recibieran durante ocho semanas dieta normal o rica en fructosa. El grupo con dieta rica en fructosa desarrolló síndrome metabólico con aumento de peso, hipertensión arterial, hiperuricemia, hipertrigliceridemia e hiperinsulinemia, así como vasoconstricción renal, hipertensión intraglomerular y estrechamiento de la arteriola aferente. La normalización de los niveles de ácido úrico, tras administrar febuxostat, disminuyó los niveles de presión arterial, triglicéridos e insulina, así como los cambios hemodinámicos e histológicos previamente señalados. Existió, además, una correlación entre niveles de ácido úrico con el diámetro arteriolar en todos los grupos ($r = 0,58$; $p = 0,0003$).

A raíz de los resultados de los modelos experimentales, podemos concluir que la hiperuricemia induce arteriopatía de la arteriola aferente, con pérdida de la capacidad de autorregulación renal e hipertensión intraglomerular e hipoperfusión renal. Dicha isquemia es un potente estímulo para producir hipertensión arterial sistémica, inflamación túbulo-intersticial y fibrosis. Además, la hiperuricemia desempeña un papel clave en el síndrome metabólico mediado por fructosa.

Estudios de cohortes en personas con baja comorbilidad

Al centrarse en población sana sin factores de riesgo, estos estudios permiten evitar el efecto que potenciales variables de confusión, como la insuficiencia renal, pueden tener en el análisis multivariante de factores asociados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

En una población²⁹ de 484.568 adultos (edad media: 41 ± 14 años) atendidos en un programa de cribado en Taiwán,

se seleccionaron a aquellos ($n = 157.238$; 32%) que no presentaban factores de riesgo cardiovascular, ni siquiera en fase precoz, excluyéndose incluso pacientes prehipertensos, prediabéticos, con sobrepeso o con dislipemia límite. Tras un seguimiento medio de 8,5 años, el riesgo relativo de muerte, por cualquier causa y por causa cardiovascular, en aquellos individuos con niveles de ácido úrico iguales o superiores a 8 mg/dl fue de 1,39 (intervalo de confianza [IC] 95%: 1,08-1,78) y 2,38 (IC 95%: 1,24-4,54), respectivamente, tras ajustar por 14 covariables. Dicho exceso de riesgo no alcanzó significación en pacientes con hiperuricemia de 7,0-7,9 mg/dl. Además, la inclusión de la proteinuria y la tasa de filtrado glomerular como covariables en el análisis multivariante atenuó la asociación entre el ácido úrico y la enfermedad cardiovascular.

En una cohorte³⁰ de 900 donantes de sangre normotensos, seguidos durante 59 meses, se observó un descenso del filtrado glomerular estimado de 97 ± 16 a 88 ± 14 ml/min/1,73 m². En el análisis multivariante ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial media, niveles séricos de glucosa, colesterol y triglicéridos, y cociente albúmina-creatinina, el aumento en los niveles de ácido úrico se asoció con mayor riesgo de descenso del filtrado glomerular (riesgo relativo [RR]: 1,28 [IC 95%: 1,12-1,48], por cada aumento de 1 mg/dl). En conclusión, los estudios de cohortes en población de bajo riesgo demuestran que la hiperuricemia es un factor de riesgo menor, pero significativo, de muerte por cualquier causa y por causa cardiovascular, que la inclusión de la enfermedad renal en el análisis multivariante atenúa la asociación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular y que el ácido úrico es un factor independiente de progresión de enfermedad renal en normotensos sanos.

Metanálisis

Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas sobre el riesgo de cardiopatía isquémica e ictus, según los niveles de ácido úrico. En un metanálisis³¹ que incluyó 26 estudios con un total de 402.997 pacientes, la hiperuricemia se asoció con la incidencia de cardiopatía isquémica (RR: 1,09; IC 95%: 1,03-1,16) y muerte por dicha causa (RR: 1,16; IC 95%: 1,01-1,30). Por cada aumento de 1 mg/dl de los niveles de ácido úrico, el riesgo relativo de muerte fue 1,12 (IC 95%: 1,05-1,19). En un segundo trabajo³² que analizó 16 estudios con 238.449 pacientes, la hiperuricemia se asoció con la aparición de ictus (RR: 1,47; IC 95%: 1,19-1,76) y muerte (RR: 1,26; IC 95%: 1,12-1,39). En conclusión, la hiperuricemia puede aumentar discretamente la incidencia y muerte por cardiopatía isquémica e ictus. Hasta el momento, no se ha publicado ningún metanálisis sobre el riesgo de nefropatía según los niveles de ácido úrico.

Ensayos clínicos

La ausencia de ensayos clínicos aleatorizados ha sido el principal motivo esgrimido, clásicamente, por las guías clínicas para no tratar la hiperuricemia asintomática. Sin embargo, recientemente se han publicado dos estudios que podrían replantear dicha recomendación. En un ensayo³³ aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo, con seguimiento durante 10 semanas, se incluyeron 30 jóvenes adolescentes (edad media: 15,1 años) con hipertensión arterial grado 1, ácido úrico >6 mg/dl y ausencia de tratamiento antihipertensivo previo. La administración de alopurinol (200 mg/12 h) frente a placebo mostró un descenso de presión arterial sistólica y diastólica mediante monitorización ambulatoria de presión arterial de -6,3 frente a 0,8 mmHg ($p = 0,001$) y de -4,6 frente a -0,3 mmHg ($p = 0,004$), respectivamente. De los 30 pacientes, 20 alcanzaron cifras normales de presión arterial mientras tomaban alopurinol, frente a un paciente en la fase de placebo. Además, durante la fase de tratamiento se observó un descenso significativo de los niveles de ácido úrico y de actividad de renina plasmática.

En otro ensayo³⁴ aleatorizado se incluyeron 113 pacientes con enfermedad renal crónica (filtrado glomerular estimado <60 ml/min) y se comparó la administración de alopurinol 100 mg/día ($n = 57$) o terapia estándar ($n = 56$) durante dos años. En el grupo tratado con alopurinol se observó un descenso de los niveles de ácido úrico ($7,8 \pm 2,1$ frente a $6,0 \pm 1,2$ mg/dl; $p = 0,0001$) y proteína C reactiva ($4,4$ frente a $3,0$ mg/l; $p = 0,040$). El grupo no tratado presentó un descenso del filtrado glomerular no observado en el grupo que recibió alopurinol ($-3,3 \pm 1,2$

frente a $1,3 \pm 1,3$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,018$). El tratamiento con alopurinol retrasó la progresión de la enfermedad (definida por descenso del filtrado glomerular estimado >0,2 ml/min/1,73 m²/mes) independientemente de la edad, sexo, diabetes, proteína C reactiva, albuminuria y el uso de fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RR: 0,53; IC 95%: 0,28-0,99; $p = 0,048$). El grupo tratado presentó menos eventos cardiovasculares (siete frente a 15 episodios) y en el análisis multivariante, la administración de alopurinol disminuyó el riesgo de presentar un evento cardiovascular (RR: 0,29; IC 95%: 0,09-0,96; $p = 0,026$).

En conclusión, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha confirman el papel del ácido úrico en la patogenia de la hipertensión arterial esencial, probablemente en relación con la expresión de renina intrarrenal. En pacientes con enfermedad renal crónica el tratamiento con alopurinol enlentece la progresión de la enfermedad renal y disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares en un 71%.

MECANISMOS PROPUESTOS QUE ENLAZAN LA HIPERURICEMIA CON EL RIESGO RENOCARDIOVASCULAR. HIPÓTESIS DE LA ENFERMEDAD RENAL SUBCLÍNICA COMO FACTOR DE MEDIACIÓN ENTRE HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Ante la evidencia acumulada en los últimos años acerca de la potencial independencia de los niveles elevados de ácido úrico en la patogenia de la enfermedad cardiovascular, así como la disminución de la fuerza de asociación entre hiperuricemia y enfermedad cardiovascular que se observa en el análisis multivariante de los estudios de cohortes al incluir, como covariables, marcadores de disfunción renal, como la proteinuria y la tasa de filtrado glomerular, se ha propuesto que la enfermedad renal podría desempeñar un papel intermedio entre ambas alteraciones^{2,11,18}. De este modo (figura 2), en situaciones que cursan con estímulo del tono simpático o con exceso de angiotensina II o insulina se produciría una alteración del manejo tubular de sodio, con disminución de la excreción renal de ácido úrico y aumento de la presión arterial, lo que contribuiría a la fibrosis túbulo-intersticial y a la aparición de hipertensión arterial sensible a la sal³⁵. A su vez, el aumento de los niveles de ácido úrico produce vasoconstricción, reducción de la luz de la arteriola aferente e isquemia renal. Dicha isquemia aumenta la reabsorción de sodio y ácido úrico e incrementa el consumo de ATP, generándose AMP. El AMP formado se metaboliza a nucleósidos e hipoxantina por medio de la xantina óxido-reductasa, lo que produce ácido úrico y formación de especies radicales de oxígeno, estrés oxidativo y disfunción endotelial, mecanismo fundamental en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y resistencia a la insulina, cerrándose el círculo^{19,20}. Ello explicaría por qué la

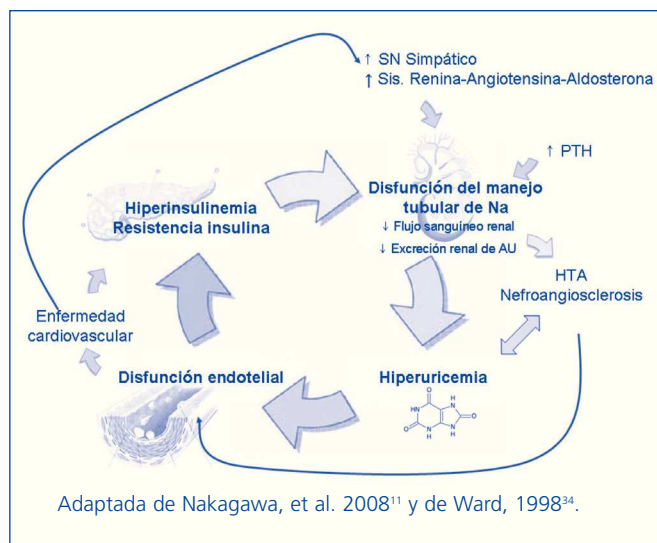


Figura 2. Mecanismos propuestos que enlazan la hiperuricemia con el riesgo reno-cardiovascular.

inhibición de la xantina óxido-reductasa con alopurinol, al contrario que lo que ocurre con la administración de uricosúricos, mejora la función endotelial en los pacientes con insuficiencia cardíaca³⁶. En conclusión, la hiperuricemia podría representar un precursor de la hipertensión arterial y ser un reflejo de la disfunción renal subclínica, siendo a la vez causa y consecuencia de la disfunción endotelial, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular.

CONCLUSIONES

Coincidiendo con la epidemia de hipertensión arterial, enfermedad renal, obesidad y síndrome metabólico, la prevalencia de hiperuricemia ha ido aumentando en las últimas décadas. La complejidad del metabolismo del ácido úrico y el hecho de compartir mecanismos patogénicos de otros factores de riesgo han hecho difícil determinar si la hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal, de manera que, históricamente, las guías clínicas no han recomendado el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Sin embargo, en los últimos años, un mejor conocimiento del metabolismo del ácido úrico sugiere que la enfermedad renal crónica puede ser el paso intermedio entre la hiperuricemia y la enfermedad cardiovascular y que el aumento de los niveles de ácido úrico es, a la vez, un factor de riesgo dependiente e independiente de enfermedad cardiovascular y progresión de enfermedad renal, aunque de menor grado que la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Por último, y a raíz de los recientes ensayos clínicos aleatorizados analizados, creemos recomendable el tratamiento de la hiperuricemia asintomática con alopurinol (especialmente con niveles de ácido úrico ≥ 8 mg/dl) en pacientes con enfermedad renal crónica (grado de evidencia 1b, grado de recomendación B). Por el momento, no parece prudente extender dicha actitud a pacientes con hipertensión arterial esencial en ausencia de nefropatía, dada la potencial toxicidad del tratamiento hipouricemiante que hace del alopurinol una alternativa poco atractiva frente a los antihipertensivos actualmente disponibles.

Agradecimientos

A Jacqueline Clarke por su ayuda en la redacción del resumen.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent JS, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2009:1481-506.
2. Tangri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):247-50.
3. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-21.
4. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyysönen K. 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.
5. Loza E. Epidemiología de la gota. *Reumatol Clin Supl*. 2010;5(1):2-6.
6. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):267-72.
7. Doherty M. New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 2):ii2-ii8.
8. Davis NS. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA* 1897;29:261-2.
9. Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)* 1960;39:405-67.
10. Culleton 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(1) 7-13.
11. Nakagawa T, Cirillo P, Sato W. The condrum of hyperuricemia, metabolic syndrome, and renal disease. *Intern Emerg Med* 2008;3(4):313-8.
12. Keenan RT, Pillinger MH. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease. An important "muddle". *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67(3):285-90.
13. Edwards NL. The role of hyperuricemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(2):132-7.
14. Cagilardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-7.
15. Baker JF, Schumacher RH. Update on gout and hyperuricemia. *Int J Clin Pract* 2010;64(3):371-7.
16. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:526-30.
17. Johnson RJ, Segal MS, Srinivas T, Ejaz A, Mu W, Roncal C, et al. Essential hypertension, progressive renal disease, and uric acid: a pathogenetic link? *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):1909-19.
18. Alderman M, Aiyer KJV. Uric acid: role in cardiovascular disease and effects of losartan. *Curr Med Res Opin* 2004;20(3):369-79.
19. Ho WJ, Tsai WP, Yu KH, Tsay PK, Wang CL, Hsu TS, et al. Association between endothelial dysfunction and hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1929-34.
20. Fraile JM, García Puig J. Síndrome metabólico, hiperuricemia y gota. *Revista Española de Obesidad* 2009;2(7):85-90.
21. Hediger MA. Kidney function: gateway to a long life? *Nature* 2002;417:393-5.
22. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010;120(6):1791-9.
23. Gross LS, Li L, Ford ES, Liu S. Increased consumption of refined

- carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004;79:774-9.
24. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;12:2036-9.
25. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1543-9.
26. Bombardieri AS, Derebail VK, Shoham DA. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:609-16.
27. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Ávila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005;67(1):237-47.
28. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Soto V. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol* 2008;108(4):69-78.
29. Wen CP, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, Chung WS, Chang YC, et al. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):273-88.
30. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56(2):264-72.
31. Kim SY, Guevara JP, Kim KM. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(2):170-80.
32. Kim SY, Guevara JP, Kim KM. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61(7):885-92.
33. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. A randomized trial. *JAMA* 2008;300:924-32.
34. Goicoechea M, De Vinuesa SG, Verdalles U, 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(8):1388-93.
35. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. *Lancet* 1998;352:670-1.
36. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508-16.