

Ácido úrico y Síndrome metabólico: “causa o efecto”

Uric Acid and Metabolic Syndrome: "Cause or Effect"

Germán Vargas Ayala.*

** Medicina Interna. Hospital General de Ticomán SS DF, Ciudad de México, México. *Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine.*

Correspondencia: Dr. Germán Vargas Ayala. **Correo Electrónico:** todashi1010@hotmail.com

Introducción

Ya desde el siglo XIX se conocía la relación entre hiperuricemia, gota y enfermedad renal, aunque en los años siguientes se presentó una gran controversia en relación a la significancia biológica de la hiperuricemia, incluso llegó a pensarse que el Ácido Úrico (AU) era una molécula biológicamente inerte. La forma tradicional de cómo se visualiza al AU sérico (AUS) es su presentación clínica como hiperuricemia (HU) sintomática cuya manifestación es la artropatía por depósito de cristales de mono-urato ya sea como artritis gotosa, o artritis por tofos, o bien e nivel renal como nefrolitiasis. Pero también es muy frecuente encontrarla como HU asintomática, que se relaciona estrechamente con daño renal agudo o crónico, así como la relación que guarda con el síndrome metabólico (SM). Con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares atribuidas a esta relación, en donde cerca de 2/3 partes o más de los individuos son asintomáticos¹.

En los últimos 15 años se ha retomado gran interés por el AU por su alto potencial de riesgo, ya que es altamente reactivo y puede reaccionar con superóxido, óxido nítrico y peroxinitrito, generando alantoina, 6 amino uracilo, AU nitrosado y nitrato de AU respectivamente, y participar en el desarrollo de ERC y/o trastornos metabólicos como, sería su participación en el Síndrome metabólico (SM). Reaven, fue el primero en asociar pacientes con SM (llamado inicialmente Síndrome X) y el incremento en los niveles séricos de AU. Aunque cada componente del SM es por sí mismo un elemento de riesgo cardiovascular (RCV) revisaremos los aspectos más recientes en relación a este metabolito².

Por otro lado el SM está integrado por una constelación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la obesidad central, hipertensión (HAS), dislipidemia aterogénica, e incremento en los niveles de glucosa plasmática en ayunas, presenta una prevalencia de 25.9 en la población mundial. Por lo que consideramos importante reforzar el conocimiento de estas entidades, ya que su relación es muy alta y catastrófica desde el punto de vista cardiometabólico. En los siguientes párrafos trataremos de plasmar la evidencia disponible a tal fin³.

También es importante hacer un pequeño recordatorio del estatus antioxidante, las defensas antioxidantes del organismo incluyen antioxidantes hidrosolubles como ácido úrico, vitamina C, proteínas totales y albumina. Los antioxidantes liposolubles son sales biliares, vitamina E, mientras que los antioxidantes enzimáticos son la superoxidismutasa, la catalasa y la glutatión peroxidasa, este estatus antioxidante se ve alterado en el SM o sus componentes, donde el AU pierde su capacidad y se torna prooxidante⁴.

Metabolismo del ácido úrico

Habitualmente se encuentra a nivel sérico como urato mono-sódico, en su estado cristalino constituye una sustancia dual antioxidante (niveles entre 0.15-0.4 mmoles) en estado fisiológico y pro inflamatoria en niveles séricos elevados y/o asociado a otras patologías, para otros autores es considerado un bioproducto inerte⁵. El AU es el producto final del catabolismo de las purinas, se le ha asociado con DM, HAS, enfermedad aterosclerótica y otras condiciones clínicas. Es generado a través del metabolismo de la conversión tanto de purinas exógenas como de las purinas endógenas inicialmente en el hígado e intestino. El precursor inmediato del AU es la xantina que es metabolizada a AU mediante la enzima xantin oxidasa y por la xantin deshidrogenasa, aproximadamente 2/3 partes de los uratos corporales se producen del metabolismo endógeno y el resto una 1/3 parte se produce de las purinas de la dieta⁶.

En sujetos sanos el pool de uratos esta 1200 mg con un promedio de 700mg/día. En la mayoría de los mamíferos la enzima hepática úricasa degrada el AU a 5-hidroxiisourato y eventualmente alantoina, mas solubles, sin embargo en el humano y monos grandes y pequeños, la úricasa sufrió una mutación hace aproximadamente 15 millones de años, motivo por el cual los niveles de AU son altos en estas especies comparados a otros mamíferos. Se considera como metabólicamente inerte por su capacidad antioxidante (más del 50% de la capacidad antioxidante de nuestro organismo proviene del AU) ya que reacciona con varias sustancias resultando en la formación de alantoina (al reaccionar con el supeóxido), Triuret (de la reacción con el peroxinitrito), 6-aminouracilo o ácido úrico nitrosado de la (reacción con el ON). Una tercera parte del AU ingresa al tracto intestinal vía transportadores (ABCG2 y SLC2A9) donde es metabolizado por bacterias intestinales y puede ser excretado vía metabolismo bacteriano en las heces y 2/3 partes se excretan vía renal (filtrado libremente a través del glomérulo, seguido por reabsorción y excreción en el túbulo proximal) con rangos de excreción que van de 250 a 750 mg/dl/día, (fracción de excreción entre el 8-10%) en el adulto sano, en casos de deterioro de la función renal ocurren algunas adaptaciones y esta fracción de excreción se incrementa de entre el 10-20%. La otra cara de la moneda es cuando este AU actúa como prooxidante reduciendo otras sustancias del organismo⁷.

HIPERURICEMIA la concentración sérica de AU está determinada por el balance entre su producción y eliminación, se denomina Hiperuricemia (HU) cuando su producción es excesiva o existe una disminución en su eliminación, aunque frecuentemente es una combinación de ambas. la HU es una aberración bioquímica muy común y arbitrariamente definida cuando los niveles séricos de ácido úrico (AUS) están por arriba de 7 mg/dl en los hombres y mayor de 6.0 en mujeres, esta diferencia es muy marcada en la edad reproductiva de la mujer en parte por incremento en la depuración renal que es mediada y favorecida por los estrógenos, quienes inhiben la reabsorción de uratos a nivel tubular a través de aniones orgánicos transportadores, esto explica él porque es posible encontrar hombres de 30 años con gota mientras que en las mujeres solo lo encontramos después de los 50 años³.

Actualmente, y debido a las implicaciones cardiometabólicas que origina, se considera como hiperuricemia valores de ácido úrico > 6.5 mg/dl en hombres y > 5.1 mg/dl en mujeres. Los niveles séricos están ligados a una serie de variables, como la raza (afroamericanos, y las islas del pacifico) en quienes los niveles duplican a la de los caucásicos. Ciertos fenotipos como la obesidad y el SM, sobre todo asociados al tipo de dieta, son determinantes primordiales, se deben considerar algunas situaciones especiales que pueden modificar los niveles de AU como la variación circadiana donde los niveles matutinos son mayores que en el resto del día, en una variación de entre 1-2 mg/día, el grado de hidratación y la actividad física de las personas. Los mecanismo genéticos que median la hiperuricemia incluyen la sobreproducción de AU por la deficiencia de la hipooxantina-guaninfosforilribosiltransferasa (HGTPr) o por sobre-activación de fosforibosil pirofosfato sintetasa (PRPPS) ya que estos pacientes tienden a desarrollar gota y nefrolitiasis, o bien por mutación de la uromodulina en donde el denominador común es la HU secundaria a una infraexcreción renal.

La HU también es el resultado de dietas ricas en purinas como carnes rojas, aves, productos marinos, coliflor, zetas, cerveza, etanol o fructuosa. El etanol incremento en la síntesis de urato al favorecer el desdoblamiento de ATP durante la conversión de acetato a Acetil CoA como parte del metabolismo del etanol, el consumo agudo origina incremento en la producción de lactato el cual es un Antiuricosurico reduciendo la excreción renal exacerbando la HU.

Un punto importante en la actualidad es que la ingesta excesiva y crónica de fructuosa un azúcar simple que está presente en la sucrosa, azúcar de mesa, alta fructuosa derivada del aceite de maíz, miel y frutas, puede inducir un rápido incremento de AU, en parte a la rápida fosforilación en hepatocitos con alto consumo de ATP, depleción de fosfato intracelular y la estimulación de AMP deaminasa con la generación de ácido úrico, también estimula la síntesis de aminoácidos precursores de AU, además del papel fundamental en el desarrollo de HU también es generador de obesidad alrededor del mundo.

El ejercicio moderado reduce niveles de urato probablemente por incremento en el flujo renal, mientras que el ejercicio severo incrementa niveles de AU derivado del consumo de ATP con formación de Xantina y adenosina. Otras situaciones favorecedoras de HU son las hipovolemias y/o dieta baja que incrementan la reabsorción en túbulos proximales.

La HU es particularmente común en pacientes con obesidad y/o SM, a través de un efecto secundario de la insulina que estimula su reabsorción. Los pacientes con hipertensión no tratada en asociación con flujo renal reducido, el empleo de tiazidas también incrementan la reabsorción de AU en túbulo proximal por disminución del volumen sanguíneo y vía interacción directa con el recambio del anión orgánico. Otros fármacos como la ciclosporina, pirazinamida y dosis bajas de ASA incrementan niveles de AU primariamente por interferir con la excreción renal y adicionalmente por la generación de aniones orgánicos por lactato o B-hidroxibutirato que pueden interferir con la secreción de uratos en el túbulo proximal y causar incremento de los niveles de AU. La ingesta crónica de plomo incrementa niveles de AU por reducir la excreción de uratos, en contraste la intoxicación aguda con niveles extremadamente altos de plomo puede causar hipo-uricemia secundario al daño tubular proximal y la inducción del síndrome de Fanconi.

En hipoxia tisular donde el ATP se consume y la isoforma XO es inducida resulta en un incremento local de AU, al igual que en la hipoxia por altura aguda y crónica, enfermedades cardíaca congénitas cianóticas, en la apnea hipopnea obstructiva del sueño y en la insuficiencia cardíaca, en patologías malignas como leucemias, linfomas y policitemia vera u otras enfermedades mieloproliferativas o posterior a la quimioterapia. Existen algunos reportes de pacientes diabéticos a quienes se les inicia insulina o se incrementa la dosis, donde correlaciona con incremento en los niveles de AU, inclusive con gota o artritis gotosa, por lo que estos pacientes deben ser manejados profilácticamente para evitar la HU antes de iniciar la insulina.⁸

HIPOURICEMIA: se considera como hipouricemia niveles séricos por debajo de los <2 mg/dl (119 micromoles/litros) y que pueden ocurrir por una variedad de mecanismos destacando:

1.- Patologías como falla hepática (por disminución en la producción), en el síndrome Fanconi (por deterioro en la absorción del túbulo proximal), las citosinas inflamatorias como se ha observado en la sepsis que reducen la reabsorción neta de uratos, el linfoma Hodgkin e inclusive el embarazo.

2.- En glucosuria diabética (uricosuria) aparentemente por acción de inhibidores de los cotransportadores de sodio glucosa a nivel tubular o bien fármacos u otras sustancias como el probenecid, dosis altas de salicilatos, sulfipirazonas, benziodarone, y el losartán que también son uricosuricos. Mientras que fármacos para el control propiamente dicho de la HU como el alopurinol, oxipurinol, febuxostat, disminuyen AU por bloquear la XO, el empleo de Uricasa Recombinante Pegilada (Rasburicasa), aprobada para el manejo de pacientes con el síndrome de lisis tumoral, también puede ser efectiva en el tratamiento de la gota refractaria causando hipouricemia severa, a las estatinas también se les atribuye cierta capacidad para dismi-

nir la concentración sérica de AU. Otros fármacos como en trimetoprim sulfametoxazol o dosis altas de salicilatos y fenofibrato inhiben URAT I con un efecto uricosúrico condicionando hipouricemia.

3.- La disminución en la reabsorción AU en el túbulo renal, secundario a un desorden adquirido o inherente y anomalías no conocidas en la uricolisis intestinales que causan hipo-uricemia. Deficiencia en la producción AU como sería la deficiencias inherentes como la xantínuria hereditaria y deficiencia de purina nucleosidasa fosforilada. La hipouricemia familiar donde se presenta un incremento en la excreción urinaria.

4.- La expansión del volumen circulatorio también es causa de hipouricemia al favorecer la excreción de sodio y uratos, como en la hiponatremia secundaria al empleo de tiazidas.

5.- La vasoconstricción inducida por ejercicio severo con isquemia y daño oxidativo con daño tubular agudo o necrosis tubular aguda y la hiperuricosuria. Lo cual parece predisponer a la formación de litos de oxalato de calcio.

La hipouricemia afortunadamente se presenta sólo en el 2% de pacientes hospitalizados, y en menos de 0.5% de la población abierta. Las complicaciones que pueden presentarse secundarias a la hipouricemia son daño renal agudo, nefrolitiasis y síndrome de leucoencefalopatía, todos reversibles, pero se desconoce si pudieran existir repercusiones secundarias a este fenómeno en el sentido estricto de su papel como antioxidante⁹.

SÍNDROME METABÓLICO: en 1923 Kylin describió la asociación de HAS, hiperglucemia y gota, Vague en 1956 describió la obesidad androide asociada a HU y riesgo cardiovascular, y en 1988 Reaven agrupa a la Intolerancia a la Glucosa, Dislipidemia, Obesidad e Hipertensión Arterial con incremento en el riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, denominándosele desde entonces SM. La evidencia propone varios mecanismos tratando de explicar estas condiciones clínicas, aunque no dejan de ser controversiales. El AU al actuar como prooxidantes y de poder o no ser utilizado como marcador del estrés oxidativo, planteándose la interrogante de que si niveles elevados de AU son una respuesta protectora al daño o bien sea causa de enfermedad primaria.

También se postula que la HU es consecuencia de la resistencia a la insulina (RI), pues la hiperinsulinemia reduce la excreción renal de AU. la evidencia sugiere que niveles plasmáticos disminuidos del factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) están asociados con disminución de la sensibilidad a la insulina, a la obesidad, al deterioro en la tolerancia a la glucosa, e hígado graso no alcohólico (SM) y predice el desarrollo tanto de diabetes como de Enfermedad Cardiovascular (ECV), de forma similar la HU está ligada a la constelación de desórdenes cardiometabólicos incluyendo RI, obesidad, deterioro de la tolerancia a la glucosa y SM. Otra acción fisiológica del IGF-I es incrementar el flujo plasmático renal y la filtración glomerular, por lo que bajos niveles de IGF-I están asociados con incremento en los niveles séricos de (AUS).

El AU es un potente antioxidante en el medio ambiente extracelular e ingresa a las células vía transportadores específicos pudiendo afectar la función celular al inducir estrés oxidativo en varios tipos de células, por lo que su incremento está asociado a enfermedades cardiometabólicas, pudiendo afectar la expresión IGF hepático, resultando en niveles circulantes de IGF-I alterados, el AU incrementa el estrés oxidativo con la generación de Radicales Libres de Oxígeno (RLO) y nitrosilación de ciertas proteínas, y cambios de postralización de proteínas, inclusive con afección de las vías de la hormona de crecimiento⁽¹⁰⁾. La relación entre HU y RI no está del todo clara y se encuentra bajo investigación, se propone que la RI disminuye niveles de ON, y que la HU también puede disminuir los niveles de ON, otros reportes sugieren que el AU induce RI por incremento en NADPH tisular o niveles de Proteína C Reactiva de Alta Sensibilidad (PCR-HS), y activación del eje renina angiotensina.

Se ha encontrado que NADPH oxidasa es la mayor fuente de incremento en los niveles de RLO inducido por AU confirmando que AU favorece la producción de RLO originando un daño oxidativo en las vías de la insulina y finalmente generando RI, ya que los RLO activan fosfo IRS-1 (Ser307/312), quien inhibe fosfo Akt (Ser 473) e induce RI y puede contribuir al metabolismo anormal de la glucosa¹¹. La Adiponectina, péptido sintetizado en tejido adiposo, es conocida por su actividad antiinflamatoria y antiaterogénica, los niveles disminuidos de adiponectina están asociados con enfermedades cardiovasculares y metabólicas como la DM2. Varios estudios han demostrado la asociación entre hipoadiponectinemia e HU, sobre todo en HAS y SM.

En la mujer postmenopáusicas además se encontró incremento en la rigidez arterial, ya que la deficiencia de estrógenos afecta la distribución corporal de grasa, lo que induce RI, que a su vez afecta la depuración de AU, incrementando sus niveles favoreciendo el estrés oxidativo y la inflamación con deterioro de la glucólisis, incrementando la rigidez arterial condicionada por disfunción endotelial y las células del músculo liso vascular con disminución de la vasodilatación mediada por flujo¹².

Para otros autores el AU no está considerado en la definición del SM, pero existen evidencias que demuestran que un incremento del AU, está relacionado con empeoramiento de la RI e hipertensión, sobre todo en pacientes con circunferencia de la cintura incrementada. Ishizaka et al, también propone al AU como otro factor central del SM, muchos estudios han demostrado esta correlación positiva entre AU y Sm. S.H¹³.

Un estudio publicado en 2007 con inclusión de 8669 pacientes demostró la prevalencia entre SM y los niveles de AU, tomando en cuenta los parámetros de ATP III para SM. Con niveles de AU menores de 6 mg/dl la prevalencia fue de 18.9-5 (95% IC 16.8-21.0), para niveles de entre 6 y 6.9 mg/dl fue del 36% con (95% IC 32.5-39.6), para niveles de entre 7 a 7.9 mg/dl fue del 40.8% con (95% IC 35.3-46.4), para niveles de entre 8 a 8.9 fue de 59.7.5 con (95% IC 53.0-66.4), con niveles de 9-9.9 fue del 62% con (95% IC de 53.0-66.4) y para cifras mayores de 10 mg/dl fue de 77.7%. El incremento tiende a persistir elevado en subgrupos estratificados por grupos de edad, sexo, ingesta de alcohol, IMC, hipertensión arterial y DM. Concluyendo que la prevalencia de SM se incrementa substancialmente con incremento en los niveles de AUS.¹⁴

También se reporta que HU puede proteger de la osteoporosis sobre todo en pacientes con obesidad esto apoyado por la evidencia clínica de que los compuestos antioxidantes pueden ser compuestos prooxidantes en ciertas situaciones particularmente cuando se alteran los niveles séricos.^{5,15}

En un estudio Coreano que incluyó 2400 pacientes con niveles de AU >6.5 mg/dl para hombres y >5.1 para mujeres se la HU se asoció con más de 2 veces la posibilidad de desarrollar SM. Por otro lado la capacidad prooxidativa de AU puede acelerar la formación de tejido adiposo y contribuir a la RI mediante la reducción de ON, reduciendo la utilización de glucosa por músculo esquelético favoreciendo el desarrollo de esteatosis hepática, ya que la RI incrementa la captura de ácidos grasos por el hígado al inducir lipólisis periférica y la consecuente hiperinsulinemia acelera la síntesis de ácidos grasos y disminuye la producción hepática de apolipoproteína B-100 la cual es necesaria para liberar más ácidos grasos.¹⁶

HIPERURICEMIA, HIPERTENSIÓN y SM: El AU elevado se asocia a la patogénesis inicial de la HA y predice elevaciones de la presión sanguínea, ganancia ponderal e hipertrigliceridemia, se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2 y comúnmente preceden al desarrollo de RI⁽³⁾. Varios estudios pilotos de intervención clínica reportan beneficio al mejorar niveles de AU observando una disminución de la presión sanguínea, RI, e inflamación sistémica. Por lo que AU es un factor de riesgo verdadero no solo para enfermedad cardiovascular, también para SM, hipertensión e hígado graso.¹⁷

Un estudio del centro aeróbico en hombres adolescentes con niveles de AU de 7.5 mg/dl demostró que tienen seis veces más riesgo para desarrollar SM, comparados con niveles más bajos. Cuando se emplea una terapia concomitante con diuréticos que genera una disminución del filtrado glomerular de 5 ml/min, incrementa el riesgo de SM en 33.3 veces más y 50% respectivamente. La HU se ha encontrado sólo en el 25% de los hipertensos no tratados, pero está presente en el 75% de los pacientes que desarrollan hipertensión maligna, los mecanismos por los cuales se elevan los niveles de AU en estos pacientes son:

- 1.- reducción del flujo sanguíneo renal que estimula la reabsorción de urato.
- 2.- isquemia microvascular distal.
- 3.- incremento en la producción de lactato secundario a la isquemia lo que bloque la secreción de urato en túbulo proximal.
- 4.- activación del sistema renina angiotensina (SRA) y daño irreversible de los pequeños vasos renales.¹³
- 5.- el incremento en la degradación de ARN y ADN origina un incremento en la síntesis de AU por acción de la Xantina Oxidasa (XO), favorece el estrés oxidativo que desacopla la sintasa de ON, produciendo superóxido y otros RLO en vez de ON, originando disfunción endotelial ya que el AU se torna en estas condiciones un prooxidante y se induce la producción de PCR y MCP-I por activación del FN-KB y moléculas de PKC mitogénica activada en células del musculo liso vascular, favoreciendo la formación de la placa ateromatosa, ya que se activan leucocitos a través de quimosinas, moléculas de adhesión y otros factores como MCP-I, IL-8, VCAM,-I e ICAM-I que son cruciales para firmar la adhesión y migración de los leucocitos del endotelio al subendotelio.¹⁸

En pacientes hipertensos con enfermedad arterial periférica se ha observado un índice brazo/tobillo bajo asociado a niveles séricos de AU aumentados comparativamente con pacientes hipertensos sin enfermedad arterial.¹⁹ En otros estudios se reportan la asociación entre aterosclerosis carotídea e hipertensión arterial de predominio sistólica con 4 veces más la posibilidad de presentar HU, asociado a una disminución en la producción de ON en la macula densa y una estimulación directa del SRA, traducándose en una vasoconstricción.²⁰ Pacientes adolescentes que tiene niveles altos de AU, presentan alta incidencia de aterosclerosis carotídea por el engrosamiento y endurecimiento de la íntima media carotídea demostrada por USG doppler, encontrando además que pacientes con HAS sistólica alta, tiene cuatro veces más posibilidad de tener HU, aparentemente por una disminución en la producción de ON en la macula densa y por estimulación directa del SRA y ambos mecanismos causan vasoconstricción y ello incrementa la HAS.¹⁹

AU y DM2: aproximadamente 370 millones de personas sufren DM alrededor del mundo, y se estiman 520 millones para el año 2030, por lo que identificar factores de riesgo en el desarrollo de DM2 es prioridad para la detección y la prevención, el AU en condiciones fisiológicas actúa como antioxidante en el medio extracelular, pero ante patologías puede inducir estrés oxidativo en células del musculo liso vascular y tejido adiposo, además de generar inflamación. Se considera al AU un FR para el desarrollo de enfermedad coronaria, mortalidad CV, RI y SM, pudiendo ser un marcador de riesgo para génesis de DM2, prediabetes, incluyendo deterioro en la tolerancia a la glucosa (IGT) y/o deterioro de la glucosa en ayunas (IGF), considerando que IGF es un componente del SM, se propone al AU como un nuevo factor de riesgo para el desarrollo de DM. Considerándose a la RI como el mecanismo patogénico central en el desarrollo de la DM2, esta RI es mediada en parte por el estrés oxidativo, la inflamación y producción del FNT α , niveles altos de AU condicionan estrés oxidativo e inflamación. Además AU reduce los niveles de ON mientras que la hiperinsulinemia está asociada con SM y RI.²¹ Por cada mg/dl de incremento en los niveles de AU, se incrementa el riesgo de desarrollar DM2 entre un 15 y un 20% independientemente de otros factores de riesgo para DM2 incluyendo edad IMC, consumo de alcohol o tabaco, niveles de actividad física, hipertensión, niveles de glucosa, colesterol, creatinina sérica y triglicéridos.

El estudio *Finnish Diabetes Prevention* que incluyó 745 pacientes con sobrepeso u obesidad y AU mayor de 6.5 mg/dl se asoció con 2 veces más el riesgo de desarrollar DM2, comparativamente con aquellos que teni--

an niveles menor de 5.4 mg/dl de AU. En el Estudio Rotterdam pacientes mayores de 55 años demostró el riesgo de desarrollar DM2 1.6 veces más con niveles de AU mayores de 6.8 mg/dl. En el estudio *Rancho Bernardo* en 566 pacientes de 55 años o mayores encontraron un 65% mayor de riesgo para desarrollar DM2 por cada mg/dl de incremento del AU. Niveles elevados de insulina asociados con prediabetes pueden disminuir la excreción renal de AU además de estimular el intercambio del anión cotransportador dependiente de sodio en el borde de cepillo de la membrana del túbulo renal proximal, incrementando la reabsorción de urato.²² Se cree que la HU es una consecuencia de la RI o bien que sea su precursor. En recientes estudios han mostrado que la HU relacionada a la fructuosa juega un papel protagónico en el desarrollo de SM, ya que la fructuosa condiciona HU y RI. Por lo que se presume que la HU sea una consecuencia de la RI o bien que sea su precursor, siendo estas características las principales promotoras en el desarrollo de la DM2. Finalmente el papel que juega la HU asociada con deterioro de la vasodilatación dependiente de endotelio y disfunción endotelial clínicamente relevante considerado un predictor independiente para el desarrollo de DM2 sobre todo en pacientes hipertensos. Este riesgo es estadísticamente significativo solo cuando la vasodilatación dependiente de endotelio está muy deteriorada, similar efecto es promovido por la inflamación.²³

AU COMO RIESGO CV y EN EL SM: como antiinflamatorio el AU es un barredor del Singulete de O₂ y otros RLO. En 1951 Gertler reporto la asociación entre los niveles de AU y la incidencia de Infarto al miocardio, actualmente la HU se considera como predictor para morbilidad y mortalidad cardiovascular.²⁶ Para otros autores la participación de la hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular (RCV), es controversial.³ Además del estrés oxidativo inducido por la pseudohipoxia, se origina acumulación de NADH y NADPH en la íntima arterial, originando agotamiento de los antioxidantes locales como la superoxidodismutasa, la glutathionperoxidasa y la catalasa, bajo estas condiciones el AU invierte su papel a prooxidante.¹⁹ Para otros el AU es considerado como una toxina Cardiorenal o un componente del CONTINUUM CARDIOVASCULAR.^{16,18} En grandes estudios multicéntricos longitudinales a 3.6 años de seguimiento en individuos con riesgo CV elevado, los niveles altos de AU, se asociaron con incremento en la prevalencia e incidencia de SM, esta asociación fue mayor en pacientes con IMC mayor de 28 kg/m², los mecanismos de esta asociación no están completamente dilucidados. El AU ejerce efectos deletéreos sobre la función endotelial, favorece la adhesión plaquetaria y biodisponibilidad del ON se ve comprometida donde la deficiencia de ON derivado del endotelio origina disminución del flujo sanguíneo tisular lo cual bloquea la acción de la insulina provocando hiperinsulinemia. Es importante mencionar entonces que concentraciones altas de AU se asocian con deterioro vascular y metabólico severo. El AU en el compartimiento extracelular es antioxidante potente, mientras que en el intracelular es prooxidante³ aunque en la patogénesis de la Fibrilación auricular (FA) no está completamente dilucidada, estudios recientes han demostrado que existe una fuerte asociación entre los niveles de AUS como un importante mediador de FA, a través de los siguientes mecanismos²⁷:

- 1.- activación neurohormonal,
- 2.-desequilibrio entre estrés oxidativo/nitrosoreducción y
- 3.-activación inmune.

El AU también es un factor de riesgo para la aterosclerosis,¹⁶ también se encuentra establecida la relación entre el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y enfermedades CV asociados a niveles séricos de AU elevados, en el manejo de estos pacientes con BPAP o reducción de peso se observa una reducción significativa de los niveles de AU, el mecanismo potencial que explica dicho fenómeno es la desaturación repetitiva de oxígeno durante el sueño, llevando a la isquemia de los tejidos, con un consumo acelerado de ATP, resultado un incremento significativo en la generación de AU por la Xantina deshidrogenasa y la XO, en adición a esto se agrega la generación de ácido láctico durante la hipoxia resulta en un incremento de la excreción de AU e incremento en la reabsorción de urato en túbulo proximal. Al liberar la hipoxia con CPAP o con reducción de peso, lleva a una reducción significativa de los niveles de ----

AU. Por lo tanto la HU tiene una fuerte asociación con ECV en pacientes con OSA y esta relación persiste aun después de controlar los factores de riesgo tradicionales para ECV y el índice apnea/hipopnea²⁸. El daño celular inicial por FRV como la HAS y DM2, asociada con incremento en la actividad de la angiotensina II y el estrés mecánico genera una suprarregulación de la adeninucleotido fosfato oxidasa (NOX 2/4) formando especies reactivas de Oxígeno, reduciendo el NO, ocasionando estrés oxidativo, originando una sobrecarga de calcio con disminución de los canales de sodio, esto lleva a la remodelación eléctrica y al mismo tiempo remodelación estructural a través de la proliferación de fibroblastos, inflamación y apoptosis, ambas remodelaciones pudieran condicionar FA. Este daño oxidativo incrementa moléculas proinflamatorias como FNT α , IL-1B, e IL-6, con activación de la PKC y el FN- KB, resultando en la generación de factores de crecimiento y otros mediadores inflamatorios o bien por el depósito de cristales de AU llevan a la activación del receptor ligado a NOD (NLRP-3), incrementando la activación de XO y apoptosis, continuando con la activación de factores inflamatorios y neurohormonales generando un cirulo vicioso que perpetua la FA²⁷. En un estudio de corte reciente con 70,000 pacientes se encontró que los niveles de AU están asociados con un incremento en el riesgo de desarrollo HAS y Enfermedad Isquémica Cardíaca. Niveles de AU aumentados en el anciano se asocian con incremento en el riesgo cardiovascular aunque también se ha observado un efecto protector sobre la fuerza muscular. Los niveles incrementados de AU se correlacionan con e IMC en forma significativa, así como con la circunferencia a la cintura y dislipidemia. El efecto protector de niveles altos de HDL, se asocia con mayor sobrevida, esto explica la alta expectativa de vida en la mujer y es un factor independiente para complicaciones cardiovasculares en diferentes condiciones²⁸. Existen patologías con riesgo cardiovascular incrementado e hiperuricemia asociada: como es la aterosclerosis acelerada, diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, síndrome metabólico, hipertensión arterial, obesidad, empleo de diuréticos y consumo de alcohol.

La patogénesis de la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico. Las células endoteliales vasculares activadas en los sitios de inflamación interactúan en diferentes subtipos de leucocitos a través de quimosinas, moléculas de adhesión y otros cofactores. MCP-1, IL-8, VCAM-1 e ICAM-1 son cruciales para firmar la adhesión y migración de los leucocitos al subendotelio.³⁰

Se ha observado en pacientes con enfermedad arterial periférica asociada con índice brazo / tobillo bajo, niveles AU plasmático más elevado que pacientes hipertensos sin enfermedad arterial periférica. Esta hipertensión se debe a un incremento en la renina y una reducción de la sintasa del ON en el aparato yuxtglomerular, dicha hipertensión mejora con bloqueadores del sistema renina angiotensina y con alopurinol, hallazgo que revela la conexión existente entre angiotensina, AU e incremento de la presión arterial.¹⁹ Numerosos estudios han demostrado que la HU es un FR pronostico independiente para incidencia de Insuficiencia Cardíaca (ICC) y predicen la mortalidad, los niveles de AU determinan el grado de la actividad de la XO circulante, ya que el manejo terapéutico con inhibidores de la XO, mejorar la función miocárdica.^{13,20,30} FIGURA 1. La HU es considerado como un FR pronóstico independiente para ICC y predicen la mortalidad, por el deterioro en el metabolismo oxidativo, activación citosinas inflamatorias y disfunción endotelial, ya que estos niveles de AU determinan la actividad de la XO circulante, lo cual se apoya con el efecto terapéutico logrado con el empleo de inhibidores de la XO.²⁰

AU y ERC: la interrelación entre HU y Enfermedad Renal Crónica (ERC) es lo común, donde la ERC puede ser secundaria HU o bien que la HU sea secundaria a ERC secundaria a enfermedades específicas. La gota es considerada una causa de ERC, un 25% de pacientes con gota desarrollan proteinuria, y el 50% desarrollan insuficiencia Renal Crónica, y hasta el 25% desarrollan Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT), los cambios Histológicos en estos pacientes incluyen arterioesclerosis, glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointerstitial con depósitos focales de urato monosódico en áreas intersticiales especialmente fuera de la medula por lo que recibe el nombre de nefropatía gotosa. En 1970 cambia el concepto de que el depósito de cristales intrarenales no podía explicar por sí mismo la enfermedad difusa que era observada comúnmente.¹⁷ La depuración renal de uratos guarda una relación inversamente con el grado de RI, esto es la excreción renal reducida de uratos entre pacientes con SM pueden explicar el incremento en la frecuencia

de HU.³¹ Un estudio reciente en Taiwaneses demostró que niveles elevados de AU puede incrementar el riesgo de ER después del ajuste para otros factores de riesgo tales como el género IMC, colesterol TGL, HAS y glucosa sérica. Existe poca evidencia en relación a si el reducir los niveles de AU modifica el desarrollo o progresión de la enfermedad renal aunque, Kanabay reportó que el tratamiento en sujetos sanos con hiperuricemia asintomática, mejoraba la función renal, y Siu et al. afirma que el tratamiento de la hiperuricemia asintomática retarda la progresión de la enfermedad con un menor incremento de niveles de presión sanguínea, estudio seguido a 12 años tratados con alopurinol en pacientes con estadio 3 de ERC, Goiecochea y Terawaki reportaron una disminución de hasta en un 50% en eventos CV cuando son tratados con alopurinol en pacientes con ERC secundaria a hipertensión arterial.¹⁷ Existe la evidencia de que un incremento agudo de AU se asocia con daño agudo isquémico renal.²

Figura 1. Ácido Úrico y Síndrome Metabólico.



AUTORES: Germán Vargas Ayala, Alberto F. Rubio Guerra.

Algunos autores proponen que para que se den estos cambios los niveles de AU deben estar por arriba de 13.4 mg/dl en hombres y mayor de 10 mg/dl en mujeres, sobre todo cuando existe gota, aunque para otros niveles de AU mayores de 9 mg/dl son suficientes: la depuración renal de uratos está relacionada inversa----

mente con el grado de RI, esto es la excreción renal reducida de uratos entre pacientes con SM pueden explicar el incremento en la frecuencia de HU.^{17,29} Es ampliamente conocida la relación entre niveles elevados de AU y ERC, ya que AU es un factor de riesgo independiente para el desarrollo o progresión de ERC, sobre todo en personas con ERC preexistente. Esto es porque los pacientes con ERC pueden tener niveles elevados de AU simplemente por reducción en la excreción de uratos que acompañan a la filtración glomerular reducida. Un estudio reciente en taiwaneses demostró que niveles elevados de AU puede incrementar el riesgo de ER después del ajuste para otros factores de riesgo tales como el género IMC, colesterol TGL, HAS y glucosa sérica, una característica de este estudio fue que AU fue independientemente asociado con filtración glomerular renal e solo en estadio 3 de ERC y no en estadio 4 o 5 de ERC. Existe poca evidencia en relación a si el reducir los niveles de AU modifica el desarrollo o progresión de la enfermedad. Las enfermedades urológicas ligadas al SM incluyen cáncer de próstata, incontinencia femenina y urolitiasis. En un estudio se encontró una prevalencia de 1-2 veces más de estas alteraciones urológicas en pacientes con SM. La hipótesis es que los factores del SM se asocian con diferencias en la composición del lito, pero que se asocia más fuertemente con el componente de AU (efecto toxico de los lípidos, PH urinario bajo, hipocitruuria, hipercalciuria y pobre función renal), en este estudio la HAS y la DM fueron asociados independientemente con la composición de la piedra. La nefrolitiasis fue más común en población obesa, se han identificado efectos independientes de los factores del SM sobre la composición de los litos urinarios y que la Has y DM2 se asocian independientemente con niveles elevados de AU que es el principal componente de los cálculos en estos pacientes.³¹ Aunque se han identificado varios polimorfismos en el transporte de uratos que predicen la HU y gota, estos no son predictivos de Has ni de DM2.

OBESIDAD y ÁCIDO ÚRICO: existe una estrecha relación entre IMC >30 kg/m² e HU, en la obesidad los niveles de leptina se encuentran elevados situación asociada con RI tal y como se observa en el SM y la DM2. Siendo el incremento ponderal una entidad patológica no responsable de la hiperuricemia, pero si los trastornos metabólicos asociados a ella, y cada vez es mayor el peso que tiene la leptina como un regulador de las concentraciones de AU. El AU se asocia con incremento del índice Triglicéridos/HDL y esteatosis hepática independientemente del SM y la obesidad con incremento en los niveles de PCR de alta sensibilidad (PCR-HS).²⁴ La glucotoxicidad originada por la hiperglucemia constituye una carga oxidoreductora en pared arterial y endotelio vascular, produciendo autooxidación de la glucosa dando origen a los productos finales de la glucosilación (AGESs) y RLO.¹⁹

ÁCIDO ÚRICO E INMUNIDAD: el AU soluble induce las proteínas quimioatrayentes de monocitos (MPC-1) en las células del músculo liso vascular a través de la activación del FN-K β , y la proteína cinasa mitogénica activada (MAPK), la producción de citosinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-6 y FNT- α en células mononucleares humanas son estimuladas por el AU, ya que el AU tiene una capacidad potente como molécula proinflamatoria derivada de células DYING, esta evidencia sugiere la posibilidad de que el AU pue-

da contribuir a condiciones inflamatorias sistémicas tales como artritis reumatoide. Los pacientes con AR tratados con leflunamida disminuyen las concentraciones séricas de AU comparativamente con otros modificadores de la enfermedad, este fenómeno es explicado ya que puede favorecer la excreción a nivel renal y mediante el bloqueo selectivo de la dihidroorotato deshidrogenasa limitando de novo la vía en la síntesis de pirimidina e inhibiendo la proliferación de linfocitos. En adición los niveles de AU parecen no estar en relación a reactantes de fase aguda como VSG y PCR.²⁵

ÁCIDO ÚRICO y FUNCIÓN MENTAL: la relación cognitiva al final de la vida ha sido contradictoria en relación al AU, ya que parece que tiene propiedades neuroprotectoras, esto asociado a patologías que originan deterioro cognitivo y demencia. Existen varios mecanismos potenciales por los cuales el AU tiene relación contradictoria con la función cognitiva. Por un lado el AU es el antioxidante natural más abundante en el plasma humano, las propiedades antioxidantes puede proteger contra el daño por radicales libres, esto puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia relacionado al estrés oxidativo. Bajas concentraciones séricas de AU están ligadas con declinación cognitiva acelerada. Sobre la otra cara, por cada

molécula que se produce de AU la degradación de Xantina simultáneamente produce aniones superóxido, los cuales son poderosos prooxidantes conocidos, el AU normalmente se produce en el hígado, intestino delgado, y puede producirse en el cerebro en presencia de isquemia. El AU puede ser beneficioso cuando el proceso incluido en esta producción es detrimento. En este estudio como en previos se encontró una asociación deletérea entre niveles moderados de AU con la estructura y función cerebral, en este estudio con 436 mujeres sanas con niveles altos de AU está asociado con reducción concomitante en la memoria de trabajo y procesar con rapidez, sin embargo en las mujeres viejas no se encontró asociación con declinación subsecuente cognitiva o funcional.³⁰

DIAGNÓSTICO: la HU es arbitrariamente definida como niveles mayores de 7 y 6.5 mg/dl para hombre y mujer respectivamente al menos en los últimos 100 años estos parámetros no se han modificado, salvo que el paciente presente datos clínicos de gota, en la mayoría de los casos hacemos el diagnóstico de HU en estudios generales en pacientes que presentan patologías cardiometabólicas. Para diferenciar si la sobreproducción de purinas es endógena o exógena, se realiza una prueba para determinar la uricosuria mediante la administración de una dieta isocalórica con 1 gr/kg de proteínas al día por 3 días, excluyendo sobre todo alcohol, pescados y mariscos, carnes y fármacos que afecten el metabolismo del AU y si la Fracción de Excreción de urea (FEur) excede del 10% (750 mg/día) entonces el origen es exógeno.

TRATAMIENTO: Hipócrates afirmaba el papel patogénico de una ingesta excesiva de alimentos y alcohol en pacientes con gota y su recomendación fue disminuir la ingesta de alcohol, en la ingesta aguda de alcohol se produce una acidemia y el ácido láctico es un antiuricosúrico que incrementa la reabsorción del urato a nivel del túbulo proximal la dieta rica en purinas que incluye proteínas de soya, carnes, y productos marinos provén una carga concomitante de purinas incrementando la uricogénesis y consecuentemente incrementando los niveles de AU. La ingesta de fructuosa y bebidas endulzadas con fructuosa incluyendo la alta fructuosa del jarabe de maíz genera grandes cantidades de purina y rápidamente eleva AU cuando se consume por largos periodos, incrementando el riesgo de HU, además induce dislipidemia, RI e incrementa la adiposidad visceral. La fructuosa se metaboliza únicamente en hígado mediante fosforilización a través de la fructocinasa, depletando el fósforo intracelular. La activación de la enzima AMP deaminasa-I incrementa el catabolismo de la adenindinucleotido produciéndose AU.^{32,33} La ingesta de proteínas de la leche baja en grasas, otras sustancias bioactivas como Ca, Mg, fósforo, y vit D parecen conferir un efecto protector combinado contra la HU, gota y otras complicaciones, la ingesta de cerezas provee una actividad única contra la gota y la inflamación al inhibir la síntesis de AU y/o incrementar su excreción, lo anterior derivado de sus propiedades antioxidantes por su gran contenido de polifenoles, igual efecto pueden conferir las uvas, manzanas y peras ya que contiene de 200- 300 mg de polifenoles por cada 100 gr de las frutas, parece disminuir las concentraciones de AU. Estudios epidemiológicos prospectivos concordantemente sugieren que el consumo de café a largo plazo está asociado con bajo riesgo de HU efecto derivado del contenido de polifenoles, disminuye la incidencia de gota, en un 40% con 3-5 tazas y del 59% con más de 6 tazas diarias, también se ha demostrado un efecto inhibitorio competitivo de la cafeína en la (1, 3,7 trimetixantina) a metixantina, sobre la XO. La Vit C favorece la excreción de AU y se debe a un efecto competitivo en la reabsorción.

En relación al tratamiento Farmacológico de la HU también es controversial, ya que se sugiere iniciar tratamiento solo en aquellos pacientes con HU asintomática con valores de AU por arriba de 8 mg/dl, sin evidencia de depósito de cristales de urato. En aquellos pacientes que presentan comorbilidades es preferible el empleo de fármacos para el control de estas pero tengan influencia en disminuir la producción y/o favorezcan su eliminación del AU, como sería empleo de fenofibrato para manejo de pacientes con dislipidemia e HU, El losartán o bloqueadores de los canales del calcio para manejo de pacientes hipertensos con HU ya que estos además del control de los lípidos y de la hipertensión arterial favorecen la eliminación del AU. Por otro lado es recomendable el retiro de fármacos que deterioran la excreción del AU como en el caso de los bloqueadores del SRA (excepto losartán), los Beta Bloqueadores, diuréticos tiazídicos y el ASA a dosis bajas. Para diferenciar si la sobreproducción de uratos es exógena o endógena, se realiza me-----

diante la determinación de la uricosuria, la cual se determina administrando al paciente una dieta isocalórica con 1 gr de proteínas por kg peso por 3-5 días y excluyendo alcohol, pescados y mariscos, carne y medicamentos que afecten el metabolismo del AU y si la Fracción de Excreción de la Urea (FEur) excede 10% (750 mg/día), entonces es de origen exógeno. Como parte del manejo se deberá limitar la ingesta de purinas incluyendo bebidas azucaradas, evitar el consumo de alcohol y realizar actividad física regular¹ y en adición incrementar en consumo de vitamina C, inclusive en aquellos pacientes con artropatía por depósito de cristales ya que la Vit C incrementa la excreción del AU a través de la orina, otro posible mecanismo es mediante la supresión de la síntesis de AU por el ácido ascórbico, recientemente se han demostrado moléculas transportadoras de AU en el epitelio renal como URAT1 y ABCG2 en el túbulo proximal renal, el efecto uricosúrico de la vit C se asume relacionado a las interacciones con los recambios del transportador urato-anion tal como el URAT1.

Cuando se inicia la terapia con fármacos específicos como el alopurinol que además de su efecto uricosúrico específico mejora la disfunción endotelial en humanos. En un estudio reciente alopurinol y probenecid disminuyeron significativamente la presión arterial en adolescentes obesos prehipertensos.¹ En ciertos casos se deberán extremar precauciones con el alopurinol ya que se ha re-portado la posibilidad de condicionar síndrome de Steven Johnson y raramente falla renal aguda, sobre todo este último en pacientes con grandes tumores que reciben quimioterapia, en tales pacientes la falla renal aguda esta ocasionada por precipitación intratubular de cristales de AU, seguido de una rápida liberación de nucleótidos después de la muerte de las células tumorales, aunque también se propone que no necesariamente el depósito de cristales es el responsable. En casos de niveles elevados de AU preoperatorios que se asume como un factor de riesgo independiente, por lo que los pacientes con hiperuricemia preoperatoria, requieren de mayor vigilancia para evitar el desarrollo postquirúrgico de falla renal aguda, por lo que se recomienda disminuir los niveles preoperatorios.¹⁷

El IGF-I actúa a través de sus receptores y cuando se infunde en sujetos sanos incrementa el flujo plasmático y el filtrado glomerular disminuyendo las concentraciones séricas de AU.¹⁰ Cuando son aceptables las alternativas para el manejo de las enfermedades que acompañan a la HU, se prefiere el empleo de fármacos que reducen niveles de uratos y/ o disminuyen RCV como sería Fenobibrato para la hiperlipidemia, losartán o Bloqueadores de los Canales de Calcio (BCC) para hipertensión. Mientras que se deben evitar aquellos fármacos que promueven la HU y precipiten la gota como las tiazidas, diuréticos de ASA, IECAs, ARASII (no losartan), y B-B. En USA existe entusiasmo restringido para la profilaxis farmacológica en la vasta mayoría de las personas con HU asintomática, sin embargo expertos en algunos países como Japón recomiendan terapia farmacológica antihiperuricémica en pacientes asintomáticos, especialmente en aquellos con enfermedades asociadas como la hipertensión arterial, ya que existe evidencia de que la terapia con antihipertensivos en estos pacientes, disminuye los uratos. En pacientes con HU marcada y persistente, se sugiere tratamiento agresivo para disminuir los niveles de AU GRADO 2C.^{1,34}

La administración de Alopurinol en ratas con SM a razón de 20/mg/kg/día por 4 semanas, el alopurinol revirtió la hipertensión arterial y la proteinuria (85±3.17 vs 66.1±3.3 mmhg), y (1.6±0.3 vs 0.59±0.13 g/dl) respectivamente, el mecanismo en estos casos es a través de suprimir la inflamación de bajo grado asociada al SM y revirtiendo a nivel renal el factor de crecimiento β y ácido 8-isoprostano urinario. Adicionalmente alopurinol reduce niveles de angiotensina II y niveles del receptor de angiotensina tipo I en el riñón.³⁵ Por esta razón el alopurinol y el Oxipurinol (inhibidores de la XO) revierten la reducción de la síntesis de ON endotelial en pacientes con insuficiencia cardíaca y DM2. La preocupación radica en que a pesar de controlar las cifras de tensión arterial (TA) farmacológicamente, los niveles de AU se mantienen elevados y se asocia significativamente con incremento de eventos cardiovasculares, en este caso la dieta DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*), no sólo reduce los niveles de TA, sino también la incidencia de gota, esta dieta es rica en vegetales, frutas y derivados lácteos reducidos en grasas, y disminuye la concentración plasmática de AU.

En el paciente con obesidad mórbida la cirugía bariátrica mejora el SM y la HU, aunque aún se desconoce el impacto a largo plazo; la administración por cuatro semanas y cambios al estilo de vida se reflejaron en disminución de niveles séricos de AU por su efecto uricosúrico en pacientes no diabéticos, en los pacientes diabéticos la disminución fue mayor.^{36,37}

EVALUACIÓN: si el paciente tiene antecedentes y/o factores de riesgo para el desarrollo de HU, se deberá evaluar cada año independiente de la edad del paciente, en el caso de HU asintomática los expertos sugieren que dicha evaluación sea cada seis meses y tratar de determinar la causa de la HU sobre todo cuando los niveles son mayores de 8 mg/dl. En términos generales no se incluye la determinación de los niveles de AU en los estudios de rutina, más sin embargo este estudio debería de ser parte de los estudios generales para pacientes con SM o con algunos de sus componentes. Pero primero ante niveles elevados de AU debemos descartar la posibilidad de drogas que condiciones HU. De los estudios acompañantes a determinar los niveles de AU son glucosa, lípidos, azoados, estimar filtración glomerular hemograma y examen general de orina.¹

CONCLUSIONES: la HU se asocia habitualmente a otras condiciones incluyendo obesidad, SM e HAS de forma secundaria ya que estas condiciones alteran la excreción del AU o su metabolismo, aunque la evidencia reciente sugiere la posibilidad de que el AU puede tener un papel causal en estas condiciones. Los estudios epidemiológicos han demostrado que niveles elevados de AU son un FR consistente e independiente para HAS, DM2, SM, Obesidad, hígado graso no alcohólico, y a la vez se ha reportado el beneficio que se obtiene al disminuir los niveles de AU sobre la presión sanguínea, RI e inflamación sistémica.¹⁷ La asociación entre AU y SM es alta sobre todo en mujeres con Índice de Masa Corporal mayor de 28 kg/m² mayores de 68 años o con DM2 donde la incidencia de hipertrigliceridemia, hipertensión también fue alta. Sugiriendo que el sexo juega un papel importante en esta relación.¹ También se considera al AU como un factor de riesgo independiente tanto para ECV, como para Enfermedad Renal Clínica y alteraciones metabólicas como sería el caso de SM y clínicamente al disminuir los niveles de AU se observan beneficios en estas entidades patológicas de igual forma se ha observado que el antagonismo de los receptores de la Endotelina, reduce los niveles de AU en pacientes con hipertensión pulmonar.³⁸ Sobre las bases de estos datos se ha sugerido que la HU es un marcador del SM, aunque su utilidad potencial permanece desconocida.

La prevalencia del SM se incrementa substancialmente con el incremento de la HU. Los síntomas del SM se incrementan con el incremento de los niveles de HU, incluyendo obesidad abdominal, HDL disminuida, elevación de la HA y glucosa en ayunas. Por lo tanto, debemos considerar a la HU como FR cardiometabólico.¹⁵ Niveles elevados de AU séricos frecuentemente son observados en pacientes con SM, y se atribuyen parcialmente a la RI.

Estudios recientes indican que la HU puede considerarse un predictor en el desarrollo del SM; sus niveles se incrementan gradualmente en relación al número de componentes del SM que presente el individuo.³⁹ Y es un predictor para el desarrollo de SM, siendo la adiposidad quien mayor relación tiene con los niveles de AU tanto en adolescentes como en adultos así como su asociación con el incremento en el riesgo de IAM y muerte cardíaca súbita en pacientes con SM.^{40,41} Por último, queda establecido que los niveles de colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina, edad, falla renal, HAS, tabaquismo, IMC y uso de diuréticos; son predictores independientes de los niveles de AU en el paciente con SM.⁴²

Finalmente, hago un llamado a la acción a todos los colegas y expertos en la materia para reconsiderar los niveles de AU sérico y se consideren como cifras normales entre 2-4 mg/dl, y que valores superiores deben de alertar al clínico para tomar las providencias necesarias sobre todo cuando se asocia al SM o enfermedad renal y cardiovascular.³¹

Referencias

1. Michael A. Baker Asymptomatic Hyperuricemia Up Date Dec 11;2014
2. Rajesh Mohandas et al. Uric Acid inhibition Dipeptidyl Peptidase IV in vitro is Dependent on the Intracellular Formation of Triurent. *Experimental Cell Research*. 2014;326:136-142
3. N. Babio et al. Uric Acid and Syndrome Metabolic. *Metabolism & Nutrition* 2014;1-8
4. Hopps E. et al. Behavior of the total antioxidant in a group of subject with Metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* 2014;8:166-169
5. Makovey J. Uric Acid and Role in Bone Loss. *Bone* 2013;52:400-406
6. Jisuk Bae et al. The Effect of Vitamin C intake on the Risk of Hyperuricemia and Serum Uric Acid Level in Korean Multi-Rural community based cohort. *Joint Bone Spine* 2014;81:513-519.
7. Erdim Sertoglu et al. The Relationship of Uric Acid With Non Alcoholic Fatty Liver disease. *Clinical Biochemistry*. 2014;47:383-388
8. Lindsey A. Macfarlane. The Effect of Initiating Pharmacologic insulin on Serum Uric Acid Levels in Patients With Diabetes: a Matched Cohort Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;1-5
9. David B. Mount. Update. Jan 16; 2014
10. Sesti G. et al. Low circulating Insulin-Like Growth Factor-I Levels are Associated With high Serum Uric Acid in non diabetic Adult Subjects. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular disease*. 2014;24:1365-1372
11. Zushang Zhu et al. High Uric Acid Directly Inhibits insulin signaling Induces insulin Resistance. *Biochemicals and Biophysical Research Communications*. 2014;447:707-714
12. Jong Suk Park et al. Relationships Between Serum Uric Acid Adiponectin and Stiffness in Postmenopausal Women. *Maturitas*. 2012;73:344-348
13. Wei HS. High Uric Acid Levels is Associated with Higher rate of Metabolic Syndrome in Chinese Elderly. *European Geriatrics Medicine*. 2014;5:26-30
14. Hyon K. Choi. Metabolic Syndrome Prevalence in Subjects with Hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120:442-447.
15. Anajas S. Cardoso. Association of Uric Acid with Metabolic Syndrome Components. *Journal Pediatrics (Rio de Janeiro)* 2013;84:412-418
16. Ferrara LA. et al. Serum Uric Acid Does Not Predict Incident Metabolic Syndrome in a Population With High Prevalence of Obesity. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Disease* 2014;24:1360-1364
17. Duke-He Kang. *Metabolism and The Kidney*. Chapter 35. 2015: 418-427
18. Liang WY. Uric Acid Promotes Chemokine and Adhesion molecule Production in Vascular Endothelium Via Nuclear Factor-Kappa B Signaling. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease*. 2014;21:1-8
19. Hayden M.R. New Look on Uric Acid and Cardiovascular Disease, Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *Nutr Metab*. 2014;10:1-15
20. Malek P. Alopurinol Therapies on Mortality in Patients With Cardiac Failure. *J. Critical Care*. 2012;27:e11-737 e24
21. Zahotong Jia et al. Serum Uric Acid Levels and Incidence on Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: Meta-Analysis of Cohort Studies. *Diab Res Clin Prac*. 2013;101:88-96
22. Vidula Bhole. Serum Uric Acid Levels and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: a Prospective Study. *Am J Med*. 2010;123:957-961
23. Perticone F. Interaction Between Uric Acid and Endothelial Dysfunction Predicts New Onset of Diabetes in Hypertensive Patients. *Int J Cardiol*. 2013;167:232-236
24. Tanya Keenan et al. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High Sensitivity-C Reactive Protein, Triglycerides and High Density Lipoprotein Cholesterol and to Hepatic Steatosis. *Am J. Cardiol*. 2012;110:1787-1792
25. Jung Yoon Choe. Association Between Uric Acid and Metabolic Syndrome. *Quimica Clinica Acta*. 2015;438:
26. Soralla Civantos Modino. Hyperuricemia And Metabolic Syndrome in Children With Overweight and Obesity. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:533-538
27. Tamariz L. Et al. Association of Uric Acid and Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2015
28. Asiye Canbay. Uric Acid is a Potential Mediator of Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25:471-476
29. Ko Chiu W. Significance and Association of Serum Uric Acid Levels With components of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012;55:724-728
30. Tracy D. Vannorsdall et al. Higher Baseline Serum Uric Acid is associated With Poorer cognition but not Rates of cognitive Decline in Women. *Experimental Gerontology*. 2014;60:136-139.

31. Okadlec A. Kidney Stones. *Urology*. 2013;80):2013
32. Nyebuck C. Roles of diets and dietary factors in the pathogenesis and prevention of anormal serum uric acid levels. 2015;3:29-45
33. Sthepanie Nauyen. Sugar Weetened Beverages, Serum Uric Acid, and Blood Pressure in Adolescents. *J. Pediatrics* 2009;154;807-813
34. Bose B. et al. Effect of Uric Acid-Lowering Therapy on Renal Outcomes: a Systematic review and Meta-Analysis. 2014;2:406-413
35. El Bassossy H. Allopurinol Alleviates hypertension and Proteinuria in high Fructose, high salt and high Fat, Induced –model of metabolic Syndrome. *Traslation Research*. 2015:1-10
36. Oberback A. Bariatrics surgery in Severely Obese Adolescents Improves Major Coomorbidityes Including Hyperglucemia. *Metabolismo Clinical and Experimental*. 63(2014):242-249
37. Andersson C. Diferential Changes in SerumUric Acid Concentration in Sibutramine Promoted Weith Loss in Diabetes: Scout Trial. *Nutrition & Metabolism*. 2009;6:42
38. Takagi H. Atorvastatin Therapy Reduced Serum Uric Acid Letter. *International journal Cardiology*. 2010;114:1-2
39. Giorgini P. Metabolic syndrome and Uric Acid. Meeting european Metabolic síndrome. 2013
40. Yu Wang Y. Predictive Value of Serum Uric Acid Levels for Daignosis of Metabolic Syndrome in Adolescents. *The J. of Pediatrics*. 2012;161:753-756
41. Brudov Y. Effect of the Metabolic Syndrome and hyperuricemia on Outcome inPatients. With Coronary Artery Disease, (from the bezafibrate infarction prevention study) *Am J. Cardiol*. 2010;106:1717-1720
42. Verdogia M. Impact of diabetes on Uric Acid and its Relationship with the exent of coronary artery disease on platelet aggregation. *Metabolism Clinical and Experimental*. 63(2014):640-646