

Hiperuricemia: ¿nuevo factor de riesgo cardiovascular?

Hyperuricemia: a new cardiovascular risk factor?

Alicia Morocho MD. MSc.¹ <https://orcid.org/0000-0002-7860-8011> Cristóbal Espinoza MD MSc.¹ <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>

Zoila del Cisne Espinoza Inv.¹ <https://orcid.org/0000-0002-7397-0118> Carlos Tinitana MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-7685-1133>

María del Carmen Yaguachi MD.¹ <https://orcid.org/0000-0003-2639-8988> Maribel Vallejo MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-1150-5496>

Sixto Mena MD.¹ <https://orcid.org/0000-0003-3633-5948>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Proyecto de investigación: “Estrategias regionales para la prevención y control de las enfermedades cardiovasculares en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: Alicia Morocho MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

Correo electrónico: aly_531@hotmail.com

Recibido: 06/10/2022 Aceptado: 09/15/2022 Publicado: 11/10/2022 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.7845963>

RESUMEN

A lo largo de los años se ha estudiado el papel de la hiperuricemia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), resultando en una asociación de gran relevancia ya que no solo se ha considerado a la hiperuricemia como un factor de riesgo para ECV, sino que también es considerada una covariable de otros factores de riesgo conocidos de muerte cardíaca y enfermedad coronaria. Múltiples mecanismos fisiopatológicos parecen conectar la hiperuricemia con un mayor riesgo de distintas formas de ECV. Dada la relevancia de este último punto, el objetivo de esta revisión tiene como finalidad dilucidar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que plantean la asociación entre hiperuricemia y ECV, así como también revisar la evidencia clínica-epidemiológica que permita determinar si la hiperuricemia puede ser considerada un factor de riesgo cardiovascular.

Palabras clave: Hiperuricemia, ácido úrico, riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria.

ABSTRACT

Throughout the years, the role of hyperuricemia has been studied in the development of cardiovascular disease (CVD), resulting in a very relevant association, as hyperuricemia is not only considered a risk factor for CVD, but also a covariate of other known risk factors of cardiac death and coronary disease. Multiple pathophysiological mechanisms appear to connect hyperuricemia with an increased risk of CVD. Given the relevance of the latter, the objective of this review is to elucidate the underlying pathophysiological mechanisms of this association, as well as assess the clinical-epidemiological evidence to determine if hyperuricemia may be considered a cardiovascular risk factor.

Keywords: Hyperuricemia, uric acid, cardiovascular risk, cardiovascular disease, coronary disease.

INTRODUCCION

La hiperuricemia representa un problema metabólico que resulta de la sobreproducción de ácido úrico (AU), la baja excreción del mismo o la combinación de ambas¹. Diversos autores a nivel global definen la hiperuricemia como los valores de ácido úrico en suero anormalmente elevados, estableciendo las cifras de >7.0 mg/dl para el hombre y >6.0 mg/dl para la mujer². Existe fuerte evidencia que demuestra el incremento en la prevalencia de individuos con hiperuricemia a nivel mundial en los últimos años³. Dicho incremento parece estar mediado por una combinación entre factores genéticos y factores dietéticos o del estilo de vida^{1,4}.

Alrededor del 85-90% de los individuos que presentan hiperuricemia no expresan manifestaciones clínicas, encontrándose lo que se conoce como la etapa de hiperuricemia asintomática⁵. No obstante, con el pasar del tiempo, dichos valores elevados de ácido úrico en suero pueden conllevar al desarrollo de múltiples complicaciones a largo plazo en distintos órganos. La hiperuricemia representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de Gota y su presencia de manera prolongada provoca síntomas más frecuentes y graves de la misma⁶. A su vez, la hiperuricemia se ha propuesto como un factor de riesgo independiente para síndrome metabólico⁷ y múltiples patologías renales incluyendo la enfermedad renal crónica (ERC)⁸.

A lo largo de los años se ha estudiado el papel de la hiperuricemia en el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV), resultando ésta en una asociación de gran relevancia ya que no solo se ha considerado a la hiperuricemia como un factor de riesgo para ECV, sino que también es considerada una covariable de otros factores de riesgo conocidos de muerte cardíaca y enfermedad coronaria⁹. Dada la relevancia de este último punto, el objetivo de esta revisión tiene como finalidad dilucidar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes que plantean la asociación entre hiperuricemia y ECV, así como también revisar la evidencia clínica-epidemiológica que permita determinar si la hiperuricemia puede ser considerada un factor de riesgo cardiovascular.

Mecanismos que vinculan la hiperuricemia con el riesgo cardiovascular

El AU ejerce distintas funciones dependiendo del microambiente en el que se encuentre. En el medio extracelular, donde está presente en forma soluble, el AU se comporta como un antioxidante endógeno y potente eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS) e hidroxilo (OH). El AU al reaccionar con el peroxinitrito estabiliza la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)¹⁰. De manera paradójica, en el medio intracelular el AU ejerce un papel prooxidante y proinflamatorio el cual produce aumento de las ROS¹¹, disminución de la disponibilidad del eNOS¹² y oxidación de lípidos, siendo estos mayores cuando hay presencia de hiperuricemia¹³.

Dentro de las funciones que desempeña la hiperuricemia en el desarrollo de ECV, se encuentra la inducción de un

estado de infamación y de estrés oxidativo perpetuado, el cual se origina por distintos mecanismos, entre ellos: a) el aumento de la actividad de la xantina oxidasa (XO) en el metabolismo del AU; b) el aumento de la expresión y actividad de la NADPH oxidasa (NOX); y c) la producción de ROS mitocondriales (mtROS)¹⁴.

La XO es una isoforma de la xantina oxidoreductasa (XOR) presente en las células endoteliales vasculares, la cual bajo condiciones fisiológicas oxida sustratos con O₂ y produce O₂⁻ o H₂O₂, por lo que su principal función es producir ROS para mantener la homeostasis vascular¹⁵. Sin embargo, cuando aumenta la actividad de XO se producen grandes cantidades de ROS que inducen la migración, proliferación y producción de proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) en las células del músculo liso vascular (VSMC), promoviendo un estado proinflamatorio¹⁶. Las ROS pueden inducir la proliferación de fibroblastos y activar las metaloproteinasas de matriz (MMP) mediadas por la XO, contribuyendo a la remodelación extracelular y la fibrosis cardíaca¹⁷.

Aunado a esto, las ROS reaccionan con el eNO produciendo peroxinitrito (ONOO⁻) que disminuye su biodisponibilidad, conduce a la peroxidación lipídica y destruye la membrana endotelial, acelerando el proceso de disfunción endotelial y contribuyendo con el desarrollo de aterosclerosis y ECV¹⁶. El ONOO⁻ también puede oxidar a la tetrahidrobiopterina, un cofactor vital de la eNOS, produciendo desacoplamiento de la eNOS en el que esta produce O₂⁻ en lugar de eNO. El O₂⁻ puede producir, a su vez, mayor desacoplamiento de la eNOS generando un círculo vicioso, e inducir lesión endotelial de manera directa ayudando a la remodelación ventricular y en última instancia, a la insuficiencia cardíaca (IC)¹⁸.

Por su parte, la NOX corresponde a una familia de complejos de enzimas unidas a la membrana, capaces de producir ROS. Las ROS producidas por la NOX en células endoteliales y VSMC activan potencialmente la expresión de moléculas de adhesión y la posterior infiltración de monocitos/macrófagos en la pared arterial¹⁹. Además, las ROS pueden activar la vía de ERK-AP1 induciendo la expresión de endotelina-1 (ET1) promoviendo la vasoconstricción, la proliferación de VSMC y la proliferación de fibroblastos, favoreciendo el desarrollo de ECV tales como la aterosclerosis, la hipertensión y la IC^{20,21}.

Asimismo, las ROS derivadas de la NOX, en presencia de hiperuricemia, pueden activar las vías de las MAPK p38 y ERK1/2 que generan disminución en la biodisponibilidad del ON, aumento en la nitrosilación de proteínas y la oxidación de lípidos¹¹. La oxidación de lípidos junto con la producción de ROS resulta en inflamación que limita el transporte inverso de colesterol, lo que aumentaría el riesgo cardiovascular²².

Aunque los mecanismos aún no están totalmente dilucidados, estudios describen que la presencia de altas concentraciones de AU provoca un aumento de mROS y daño mitocondrial²³. Las ROS producidas por mitocondrias juegan un papel inicial en el daño del ADN mitocondrial y la función de los orgánulos y pueden provocar anomalías en el potencial de membrana, fuga de ROS y daño celular²⁴. La disfunción

mitocondrial puede promover la liberación grandes cantidades de mROS que inducen la activación de inflamomas NLRP3, aumentan la producción de citoquinas inflamatorias y promueven la diferenciación de los macrófagos M1, los cuales pueden influir en el desarrollo de la aterosclerosis²⁵. El exceso de mROS también ha sido vinculado con la IC e IM a través de modelos experimentales^{26,27}.

Evidencia clínica – Epidemiológica

La asociación entre el AU sérico y la ECV ha sido estudiada desde la década de los años 1980 cuando surgieron los primeros estudios a gran escala, entre ellos, el Framingham Heart Study²⁸ y más adelante, el NIPPON DATA 80/90²⁹, cuyos resultados indicaron que la hiperuricemia no tenía un papel causal en el desarrollo de ECV por lo que no debía ser considerado como un factor de riesgo independiente para ECV o muerte, sino únicamente como un marcador de condiciones patológicas. Estas aseveraciones dieron pie a numerosos estudios que no solo pretendían demostrar la asociación entre la hiperuricemia y la ECV sino también su papel como factor de riesgo para ECV.

En años más recientes, una serie de estudios epidemiológicos han logrado correlacionar positivamente la hiperuricemia con ciertas ECV como la cardiopatía coronaria (CC) y la hipertensión. En este sentido, una revisión sistemática y metaanálisis de estudios de cohortes prospectivos demostró una asociación significativa y modesta entre la hiperuricemia y los eventos de CC independientemente de los factores de riesgo tradicionales de CC. A su vez, determinaron que el riesgo general de muerte por CC aumentó en un 12 % por cada incremento de 1 mg/dl del nivel de AU³⁰.

Similar a esto, estudios realizados en la población general como el estudio de Rotterdam³¹ y el Ensayo de Intervención de Factores de Riesgo Múltiple (MRFIT)³¹, a través de un modelo multivariado ajustado para otros factores de riesgo de CC conocidos, informaron que aquellos sujetos con AU sérico elevado tenían un riesgo significativamente mayor. Otros estudios se han llevado a cabo de manera similar en personas con alto riesgo³³ y con bajo riesgo³⁴ para CC. Los resultados de dichos estudios demuestran que la hiperuricemia se asocia de forma independiente con el desarrollo de cardiopatía isquémica (CI), no solo para la población en general sin historial de antecedentes de accidente cerebrovascular o enfermedad de las arterias coronarias (EAC), sino también para personas de alto y bajo riesgo.

Por otra parte, una revisión sistemática y metaanálisis realizado en 2014 encontró que la hiperuricemia se asoció con un mayor riesgo de hipertensión incidente y por cada aumento de 1 mg/dL en los niveles de AU, el índice de riesgo de hipertensión incidente se incrementaba³⁵. El estudio PAMELA, un gran estudio epidemiológico longitudinal italiano sobre la presión arterial, descubrió en 2045 participantes adultos que la hiperuricemia predecía de forma independiente tanto la hipertensión domiciliaria como la ambulatoria, observándose que por cada aumento de 1 mg/dL de AU sérico, se incrementó en un 34% el riesgo para hipertensión domiciliaria y en un 29% para la hipertensión ambulatoria.

A su vez, el aumento de AU sérico se asoció con un incremento completamente ajustado en el riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas (22% y 12% respectivamente)³⁶.

De manera similar, una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Grayson y col. que contó con la participación de 55607 sujetos en 18 estudios de cohortes prospectivos, demostró que por cada aumento de 1 mg/dl en AU en suero, la incidencia de hipertensión aumentó en un 13%³⁷. Más recientemente, un trabajo publicado en 2019 por Bjornstad y col. arrojó resultados similares, en el que niveles de AU sérico por encima del valor basal, aumentaron de forma independiente el riesgo de hipertensión incidente (razón de riesgo 1,19 por aumento de 1 mg/dL en AU sérico)³⁸.

CONCLUSION

Durante las últimas décadas, la hiperuricemia ha sido propuesta como factor de riesgo para la ECV ya que, por medio de distintas vías metabólicas, el AU sérico a concentraciones elevadas podría favorecer el desarrollo de múltiples patologías cardiovasculares. Aunado a esto, existe mucha controversia con respecto a la hiperuricemia como factor de riesgo para ECV puesto que, aunque la evidencia inicial no estableció asociación, numerosos estudios clínicos-epidemiológicos han permitido demostrar la asociación entre hiperuricemia y el desarrollo ECV, no obstante, la evidencia actual sigue siendo escasa y en muchos casos inconsistente, por lo que todavía se considera a la hiperuricemia como un marcador en lugar de un factor de riesgo para ECV, siendo necesario contar con un mayor número de estudios que permitan establecer a la hiperuricemia como un factor de riesgo propiamente dicho.

REFERENCIAS

1. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res.* 15 de julio de 2020;12(7):3167-81.
2. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* octubre de 2011;63(10):3136-41.
3. Smith, March L. Global Prevalence of Hyperuricemia: A Systematic Review of Population-Based Epidemiological Studies. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(suppl 10):1-5.
4. Sun Y, Sun J, Zhang P, Zhong F, Cai J, Ma A. Association of dietary fiber intake with hyperuricemia in U.S. adults. *Food Funct.* 1 de agosto de 2019;10(8):4932-40.
5. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* febrero de 2020;16(2):75-86.
6. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primer.* diciembre de 2019;5(1):69.

7. Norvik JV, Storhaug HM, Ytrehus K, Jenssen TG, Zykova SN, Eriksen BO, et al. Overweight modifies the longitudinal association between uric acid and some components of the metabolic syndrome: The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 10 de mayo de 2016;16(1):85.
8. Alobaidi S, Dwid N, Shikh Souk K, Cheikh M, Mandurah A, Al-Khatib K, et al. The Pattern of Allopurinol Prescription Among Chronic Kidney Disease Patients in a Tertiary Care Centre: A Single-Centre Experience. *Int J Gen Med.* 2021;14:1141-6.
9. Tian X, Wang A, Wu S, Zuo Y, Chen S, Zhang L, et al. Cumulative Serum Uric Acid and Its Time Course Are Associated With Risk of Myocardial Infarction and All-Cause Mortality. *J Am Heart Assoc.* 6 de julio de 2021;10(13):e020180.
10. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol.* 1 de agosto de 2005;70(3):343-54.
11. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* agosto de 2007;293(2):C584-596.
12. Lee TS, Lu TM, Chen CH, Guo B, Hsu CP. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction and accelerates atherosclerosis by disturbing the asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminotransferase 2 pathway. *Redox Biol.* octubre de 2021;46:102108.
13. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J.* 15 de mayo de 1999;340 (Pt 1):143-52.
14. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol.* 2020;11:582680.
15. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* enero de 2018;100:1-19.
16. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation.* 4 de abril de 2006;113(13):1708-14.
17. Takimoto E, Kass DA. Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. *Hypertens Dallas Tex* 1979. febrero de 2007;49(2):241-8.
18. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* abril de 2012;33(7):829-37.
19. Frey RS, Ushio-Fukai M, Malik AB. NADPH Oxidase-Dependent Signaling in Endothelial Cells: Role in Physiology and Pathophysiology. *Antioxid Redox Signal.* abril de 2009;11(4):791-810.
20. Chao H hsing, Liu J chi, Lin J wei, Chen C hsien, Wu C hsi, Cheng T hurng. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin.* noviembre de 2008;29(11):1301-12.
21. Ray R, Shah AM. NADPH oxidase and endothelial cell function. *Clin Sci Lond Engl* 1979. septiembre de 2005;109(3):217-26.
22. McGillicuddy FC, de la Llera Moya M, Hinkle CC, Joshi MR, Chiquoine EH, Billheimer JT, et al. Inflammation impairs reverse cholesterol transport in vivo. *Circulation.* 3 de marzo de 2009;119(8):1135-45.
23. Hong Q, Qi K, Feng Z, Huang Z, Cui S, Wang L, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger-mediated mitochondrial calcium overload. *Cell Calcium.* mayo de 2012;51(5):402-10.
24. Takimoto E, Kass DA. Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Hypertension.* febrero de 2007;49(2):241-8.
25. Peng W, Cai G, Xia Y, Chen J, Wu P, Wang Z, et al. Mitochondrial Dysfunction in Atherosclerosis. *DNA Cell Biol.* julio de 2019;38(7):597-606.
26. Dey S, DeMazumder D, Sidor A, Foster DB, O'Rourke B. Mitochondrial ROS Drive Sudden Cardiac Death and Chronic Proteome Remodeling in Heart Failure. *Circ Res.* 20 de julio de 2018;123(3):356-71.
27. Tsutsui H, Ide T, Shiomi T, Kang D, Hayashidani S, Suematsu N, et al. 8-Oxo-dGTPase, Which Prevents Oxidative Stress-Induced DNA Damage, Increases in the Mitochondria From Failing Hearts. *Circulation.* 11 de diciembre de 2001;104(24):2883-5.
28. 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.* 6 de julio de 1999;131(1):7-13.
29. Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A. [No title found]. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(5):461-8.
30. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* febrero de 2010;62(2):170-80.
31. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke.* junio de 2006;37(6):1503-7.
32. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* agosto de 2006;54(8):2688-96.
33. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* febrero de 2008;58(2):623-30.
34. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 9 de febrero de 2012;154(3):316-21.
35. Wang J, Qin T, Chen J, Li Y, Wang L, Huang H, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS ONE.* 1 de diciembre de 2014;9(12):e114259.
36. Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.* junio de 2014;32(6):1237-44.
37. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis: Risk of Incident Hypertension Associated With Hyperuricemia. *Arthritis Care Res.* enero de 2011;63(1):102-10.
38. Bjornstad P, Laffel L, Lynch J, El Ghormli L, Weinstock RS, Tollefson SE, et al. Elevated Serum Uric Acid Is Associated With Greater Risk for Hypertension and Diabetic Kidney Diseases in Obese Adolescents With Type 2 Diabetes: An Observational Analysis From the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Study. *Diabetes Care.* junio de 2019;42(6):1120-8.