

Ácido úrico en la disfunción endotelial y la insulinoresistencia en la enfermedad cardiovascular

Uric acid in endothelial dysfunction and insulin resistance in cardiovascular
disease

Ela María Céspedes Miranda^{1*}

Roger Rodríguez Guzmán²

Niurelkis Suárez Castillo¹

¹Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Freyre de Andrade”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: elaces@infomed.sld.cu

RESUMEN

La determinación de la concentración de ácido úrico se realiza con frecuencia en los servicios de salud. Los niveles plasmáticos de ácido úrico se han asociado con las enfermedades cardiovasculares, y con sus factores de riesgo. Sin embargo, la relevancia de esta asociación aún es controvertida, razón por la que se propone fundamentar la relación entre el ácido úrico, el estrés oxidativo y mecanismos involucrados en la enfermedad cardiovascular. Se realizó la búsqueda de la información mediante las bases de datos de diferentes buscadores (Medline-PubMed, Cochrane, Scielo). La hiperuricemia estimula la producción de especies reactivas oxidantes intracelulares y la reacción del ácido úrico con el óxido nítrico se relaciona con la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina. Los niveles de ácido úrico se asocian con la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular. Se considera además, que el ácido úrico es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y un predictor de la morbilidad y la mortalidad por estas enfermedades, aunque se requiere de estudios de intervención con hipouricémicos o uricosúricos para el análisis de los beneficios que

podiera representar modificar la concentración de ácido úrico en sangre en determinadas condiciones.

Palabras clave: ácido úrico; enfermedad vascular; factores de riesgo.

ABSTRACT

The determination of the concentration of uric acid is often performed in health services. Plasma uric acid levels have been associated with cardiovascular diseases, and with their risk factors. However, the relevance of this association is still controversial, which is why it is proposed to base the relationship between uric acid, oxidative stress and mechanisms involved in cardiovascular disease. The information was searched through the databases of different search engines (Medline-PubMed, Cochrane, Scielo). Hyperuricemia stimulates the production of intracellular oxidizing reactive species and the reaction of uric acid with nitric oxide is related to endothelial dysfunction and insulin resistance. Uric acid levels are associated with high blood pressure, diabetes mellitus, metabolic syndrome and cardiovascular disease. It is also considered that uric acid is an independent risk factor for cardiovascular events and a predictor of morbidity and mortality from these diseases, although intervention studies with hypouricemic or uricosuric tests are required for the analysis of the benefits that could represent modify the concentration of uric acid in blood under certain conditions.

Keywords: uric acid; vascular disease; risk factor's.

Recibido: 03/07/2019

Aceptado: 19/08/2019

Introducción

Las tasas de morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares en Cuba han ido creciendo paulatinamente, en la misma medida en que la esperanza de vida se incrementa. En el contexto de las enfermedades del corazón, la cardiopatía isquémica es un problema de salud y la primera causa de muerte. La enfermedad isquémica y la enfermedad hipertensiva explican el 80 % de las muertes por afecciones cardíacas.⁽¹⁾

La aparición y severidad de las manifestaciones de isquemia miocárdica se incrementan si coexisten la resistencia a la insulina, las dislipidemias y la obesidad, condiciones que pueden estar acompañadas por una alta concentración de ácido úrico. Estas situaciones confluyen en un estado metabólico de estrés oxidativo, con estimulación de vías de señalización que modulan las funciones de las células de la pared vascular y agudizan la disfunción endotelial, la vasoconstricción, la inflamación, la aterosclerosis y la trombosis.^(2,3)

El estrés oxidativo se expresa por un desbalance entre especies reactivas de alto potencial oxidante (ERO), sus productos de oxidación y los sistemas antioxidantes. Los sistemas antioxidantes protectores o destoxificadores se han desarrollado en los organismos aeróbicos para disminuir o contrarrestar el daño por ERO. Entre estos sistemas se encuentra el ácido úrico, que es uno de los antioxidantes más abundantes en el plasma humano.^(2,4)

Se reconoce la actividad protectora del ácido úrico en la destoxificación de especies reactivas en condiciones fisiológicas en el ambiente extracelular; aunque existen evidencias crecientes que reconocen que el AU también, promueve efectos prooxidantes en las células, contribuye a la disfunción endotelial y a la resistencia a la insulina.^(5,6) En este contexto, se atribuye un papel protagónico al incremento del ácido úrico (AU) en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares.

En numerosos estudios se reporta que la hiperuricemia se asocia con la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular.^(7,8,9,10)

Se considera además, por algunos autores, que el AU es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares y un predictor de la morbilidad y la mortalidad por estas enfermedades.^(11,12,13) Sin embargo, aunque la determinación de AU es de indicación habitual en la práctica clínica de los servicios de salud, la relevancia de la asociación entre los niveles de este compuesto y diversas condiciones cardiovasculares aún es controvertida, razón por la que se los autores se proponen fundamentar la relación entre el ácido úrico y el estrés oxidativo en la disfunción endotelial y la insulinoresistencia, mecanismos involucrados en la enfermedad cardiovascular.

Desarrollo

El AU es un producto del metabolismo de las purinas. A pH fisiológico el AU se encuentra en su forma iónica, y circula en sangre como urato. La concentración de urato en los fluidos biológicos es el resultado del balance entre su formación, excreción y reabsorción.⁽¹⁴⁾

La biosíntesis del AU se realiza mediante un proceso complejo que depende del catabolismo de la adenina y la guanina, bases nitrogenadas a partir de las cuales se genera hipoxantina, xantina y ácido úrico, en presencia de la enzima xantina oxidorreductasa (XOR), una flavoproteína que contiene hierro y molibdeno. Esta enzima se presenta en dos formas: como xantina deshidrogenasa, que utiliza al NAD^+ como sustrato, y como xantina oxidasa con mayor afinidad para el oxígeno (Fig.).⁽¹⁰⁾

En la inflamación o la isquemia, se produce la proteólisis de la XOR que se convierte en xantina oxidasa, condición en la que se genera AU, anión superóxido y peróxido de hidrógeno; estas dos últimas son especies reactivas del oxígeno que favorecen el estrés oxidativo y pueden comprometer el funcionamiento vascular.⁽²⁾

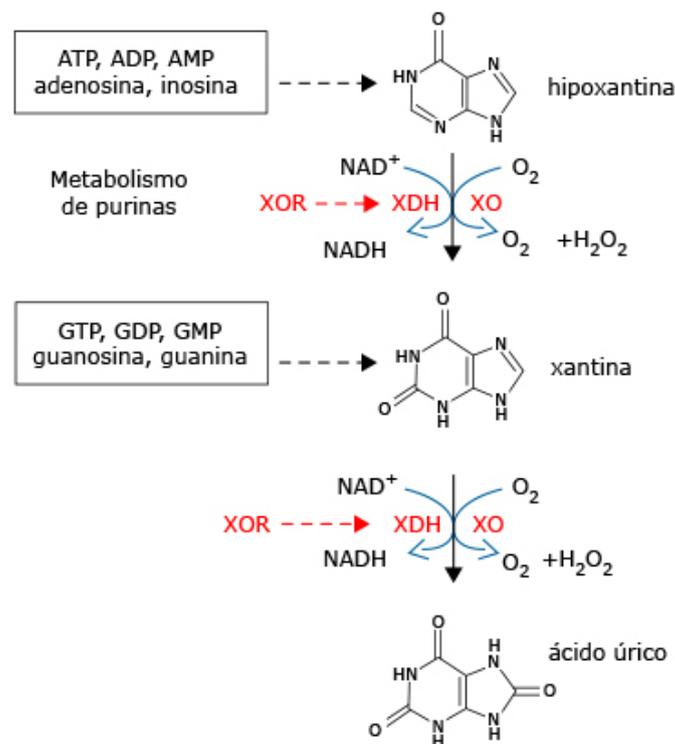


Fig. Catabolismo de las purinas y formación de ácido úrico.

XOR: xantina oxidorreductasa; XDH: xantina deshidrogenasa; XO: xantina oxidasa; O_2 : anión superóxido; H_2O_2 : peróxido de hidrógeno

Modificado de Chen y colaboradores. Med Sci Monit. 2016;22:2501-12

En adultos los niveles de AU varían según el peso corporal, el ejercicio físico, la edad, el sexo, la ingestión de alcohol y la dieta. La concentración plasmática de AU se incrementa con la edad y es mayor en los hombres que en las mujeres en edad fértil. La fructosa, las metilxantinas derivadas del café y los flavonoides, incrementan su síntesis,⁽¹⁵⁾ lo que enfrenta

a las sociedades actuales al riesgo de hiperuricemia, dado el incremento en el consumo de alimentos ricos en purinas, alcohol y bebidas enriquecidas con fructosa.

La excreción de AU se realiza principalmente a nivel renal, aunque cerca del 90 % del urato sérico filtrado por el glomérulo renal es reabsorbido y retorna a la sangre. El paso del anión urato a través de las membranas celulares requiere de transportadores. La proteína intercambiadora de anión urato (URAT1), y la proteína transportadora de unión al ATP (ABCG2), entre otras, intervienen en la regulación de los niveles de ácido úrico sérico.^(14,16) El conocimiento que se adquiere de acuerdo a los diferentes transportadores y los polimorfismos génicos de simple nucleótido deben permitir un mejor acercamiento a la asociación entre los niveles de ácido úrico y las enfermedades vasculares.

Ácido úrico en el metabolismo oxidativo

El estudio de los radicales libres comenzó hace más de cincuenta años, cuando *Harman* propuso que los radicales de oxígeno, también llamados especies reactivas del oxígeno, podían formarse *in vivo* producto de diversas reacciones del metabolismo. Entre estas especies se distinguen el anión superóxido y el radical hidroxilo, los que junto al oxígeno singulete y el peróxido de hidrógeno, se identifican como especies reactivas del oxígeno.⁽¹⁷⁾ El óxido nítrico (ON) y el peroxinitrito, están incluidos entre las especies reactivas del nitrógeno en los estudios de los radicales libres.^(2,18)

Las ERO son mediadores de procesos específicos en el organismo humano cuando sus concentraciones se mantienen en rangos fisiológicos, pero su incremento produce efectos deletéreos, debido al daño que se produce en las diferentes biomoléculas de las células. Las células están obligadas a reparar dicho daño o a reemplazar las moléculas que experimentaron la transformación radicalica de manera que se adapten, se recuperen o sobrevivan al daño.⁽²⁾

En los organismos aeróbicos existe un sistema antioxidante representado por enzimas y por compuestos no enzimáticos, para disminuir o contrarrestar la actividad de las ERO. Entre las enzimas antioxidantes se encuentran las superóxido dismutasas, la catalasa y las tiol oxidorreductasas; mientras que el ácido úrico, forma parte del nutrido grupo de sistemas antioxidantes no enzimáticos.⁽¹⁷⁾

Halliwell definió como antioxidante: *cualquier sustancia que en bajas concentraciones comparada con el sustrato oxidable, disminuye significativamente o inhibe la oxidación de este sustrato*. Estas sustancias previenen la formación de especies reactivas del oxígeno, interrumpen las reacciones en cadena por ataque de las ERO, secuestran metabolitos

reactivos, amplifican la resistencia de los mediadores susceptibles, facilitan mecanismos de reparación de moléculas como el ADN y favorecen la acción de otros antioxidantes.⁽¹⁷⁾

Entre los mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos se establecen interacciones y sus mecanismos de regulación dependen de los niveles relativos de los oxidantes y de los propios antioxidantes, algunos de los cuales pueden actuar como mediadores de la señalización celular.

La acción del ácido úrico depende del sitio de formación de los radicales libres, su localización y reactividad. El AU es un *scavenger* de radicales libres, con acción sobre el radical hidroxilo y el oxígeno singulete, así como, con alta afinidad por el peroxinitrito.⁽³⁾ El AU también puede unirse a metales de transición, y se propone que su acción quelante del hierro estabiliza al ácido ascórbico en suero humano.⁽⁵⁾ El radical urato formado en estas reacciones puede ser reducido por el propio ascorbato y por el péptido glutatión.⁽¹⁹⁾

El sistema antioxidante en los sistemas biológicos debe responder a las necesidades de las células de mantener un balance que garantice el funcionamiento celular dependiente de los mecanismos redox. Sin embargo, la generación de anión superóxido se incrementa tanto por el aumento en la formación de AU como por la estimulación de la enzima nicotinamín adenín dinucleótido fosfato reducido (NADPH) oxidasa, como consecuencia de la propia hiperuricemia, lo que disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico en la pared vascular.^(5,20) La depleción de óxido nítrico también está en función de la posibilidad de su interacción con el AU o en la disminución de su síntesis en presencia de hiperuricemia.⁽²¹⁾

Park y otros, demostraron en un estudio *in vitro* con células endoteliales de vena umbilical humana, que en presencia de altos niveles de ácido úrico se produce la fosforilación de la óxido nítrico sintasa endotelial (ONSe) en el residuo treonina de la posición 495 (*Thr*⁴⁹⁵), lo que dificulta la interacción de la enzima y la calmodulina, disminuye la actividad de la misma y por tanto, disminuye la producción del óxido nítrico.⁽²²⁾ La disminución del ON se relaciona con la disfunción endotelial y la hipertensión arterial.

Ácido úrico, disfunción endotelial e hipertensión arterial

La disfunción endotelial se caracteriza por un desbalance entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores. El óxido nítrico es un vasodilatador endógeno, antitrombótico e inhibidor de la adhesión de los leucocitos a la pared arterial, entre otras funciones.⁽³⁾ Su producción o biodisponibilidad reducidas conduce a vasoconstricción e incremento de la

resistencia vascular periférica, mecanismo de gran relevancia en la hipertensión arterial y en la patogenia de las enfermedades vasculares.

El papel protagónico del AU en la hipertensión arterial permite confirmar la asociación de este metabolito con la menor biodisponibilidad de óxido nítrico. La disminución del óxido nítrico y el incremento del estrés oxidativo en las células endoteliales como consecuencia de una hiperuricemia, producen constricción vascular e isquemia, mecanismo que igualmente favorece una mayor producción de AU. En estas condiciones también se puede producir disminución de la filtración glomerular o incremento de la reabsorción de AU por la propia vasoconstricción renal. Debido a la isquemia renal se activa el sistema renina angiotensina, con elevación de la presión arterial, la estimulación de la NADPH oxidasa y la acentuación del estrés oxidativo y la disfunción endotelial.⁽²³⁾ La isquemia está asociada además a un incremento en la producción de lactato que activa URAT1 y disminuye la excreción de AU.⁽¹⁴⁾

Huang y otros aportan evidencias del papel de la enzima aldosa reductasa en la disfunción endotelial inducida por ácido úrico. Esta enzima dependiente de NADPH, interviene en la vía del poliol, y es de relevancia en las complicaciones de la diabetes mellitus y en la aterosclerosis. Estos autores identificaron diferentes ERO en células endoteliales en cultivo con diferentes concentraciones de AU y atribuyen al peróxido de hidrógeno la principal contribución al mayor daño inducido por hiperuricemia.⁽⁵⁾

Numerosos autores han reportado que la hiperuricemia se asocia con estrés oxidativo, disfunción endotelial e hipertensión arterial. En estudios con 90143 japoneses se demostró asociación entre hiperuricemia y el incremento en la prevalencia de hipertensión arterial (HTA), mientras que en el seguimiento que se realizó con 5899 durante cuatro años, la hiperuricemia se asoció con el incremento en la incidencia de HTA, dislipidemia y obesidad.^(24,25) El grupo de *Chen* y otros demostró la asociación de AU con la incidencia de hipertensión arterial en un estudio prospectivo con 23525 personas durante cinco años,⁽²⁶⁾ y *Scheepers* y otros reportan que tanto la concentración de ácido úrico sérico como del AU urinario se asocian con la presión arterial.⁽⁹⁾

En estudios de intervención terapéutica en los que se administró alopurinol e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se verifica que los cambios fisiopatológicos capaces de desencadenar la hipertensión arterial mediada por AU desaparecieron. *Feig* y otros administraron 200 mg de alopurinol durante cuatro semanas a 30 adolescentes con HTA e hiperuricemia, y observaron disminución de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica en el período de tratamiento. En este ensayo se comenta que al

parecer la HTA a edades tempranas es más sensible a urato que a sales.⁽²⁷⁾ Resultado similar fue observado por *Agarwal*, en un estudio en el que se logró reducción tensional después de la administración de alopurinol a adolescentes hipertensos con hiperuricemia mayor de 6 mg/dL.⁽²⁸⁾

Algunos investigadores han considerado a la hiperuricemia como un factor de riesgo independiente para la hipertensión arterial, aunque muchas veces concurren varios factores en una persona y resulta difícil delimitar el riesgo. Sin embargo, *Kuwabara* y otros, reportaron que un aumento en el AU de 1 mg/dL incrementó la prevalencia de hipertensión aun cuando se excluyeron a los pacientes que ingerían tratamiento antihipertensivo y antihiperuricémico, en un análisis en el que se controlan otros factores de riesgo.⁽²⁴⁾

No obstante, se han observado también resultados contradictorios, como los de *Borgi* y otros, quienes utilizaron probenecid o alopurinol durante ocho semanas, en un estudio controlado con personas sobrepeso y obesas. Estos autores concluyen que la disminución de ácido úrico no tiene impacto en la función endotelial.⁽²⁹⁾

Aunque se sugiere que el AU puede ser un marcador modificable e independiente en la hipertensión arterial esencial, afirmar que su disminución pueda ser preventiva para esta condición requiere de otros ensayos experimentales y de intervención.

Ácido úrico, resistencia a la insulina y síndrome metabólico

Cuando se produce una disminución en la respuesta fisiológica de los tejidos a la acción de la insulina, en particular en los tejidos muscular y adiposo, con hiperinsulinemia compensatoria, aparece la resistencia a la insulina, condición de relevancia en la diabetes mellitus tipo 2 y en el síndrome metabólico. La hiperuricemia se encuentra entre los criterios que se incluyen en el conjunto de signos del síndrome metabólico.

La insulina es una hormona hipoglucemiante cuyo efecto se produce gracias al funcionamiento de una complicada red de señalización intracelular mediada por proteínas dependientes de GTP, proteínas quinasas y fosfatasas. La acción vasodilatadora de esta hormona depende de la activación de la ONSe por la actividad de la vía fosfatidilinositol-3 quinasa y de la proteína quinasa B (*Akt*), acción que se potencia por el incremento en la síntesis de tetrahydrobiopterina, cofactor necesario para la actividad de la ONSe.⁽³⁰⁾ Es por tanto, el ON clave no solo en la función endotelial comentada, también, en la resistencia a la insulina.

En una experiencia con ratones que carecen de la enzima ONSe se demostró que estos animales son más susceptibles a desarrollar resistencia a la insulina. Bajo esta condición se incrementó la expresión de la proteína de membrana *Nox2*, subunidad de la NADPH oxidasa, con generación de anión superóxido en células endoteliales.⁽³¹⁾ Se ha propuesto que tanto el anión superóxido como el producto de su dismutación, el H_2O_2 , pueden funcionar como sensores metabólicos que vinculan la biología redox con la sensibilidad a la insulina.⁽³²⁾ El aumento en estas especies reactivas produce activación de proteínas serina/treonina quinasas que fosforilan residuos de serina en el receptor de la insulina y en el sustrato del receptor de la insulina, lo que disminuye la capacidad de fosforilación en residuos de tirosina, con lo que se modifica la señalización de la insulina.⁽³³⁾

Zhu y otros demostraron en cultivos de células hepáticas (*HepG2*) expuestas a ácido úrico y en ratones hiperuricémicos un deterioro en la tolerancia a la glucosa, así como alteraciones en la señalización de la insulina a través de sus componentes *IRS-1* (sustrato del receptor de la insulina 1) y el factor de transcripción *Akt* e insulinoresistencia.⁽³⁴⁾

Evidencias clínicas y epidemiológicas sugieren que la concentración elevada de ácido úrico se relaciona con la diabetes mellitus tipo 2 y los componentes mayores del síndrome metabólico.

En un metanálisis de los autores *Xu* y su grupo se concluye que el ácido úrico sérico se asocia independientemente con el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, en hombres y mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, jóvenes y adultos.⁽³⁵⁾ La hiperuricemia asintomática se asoció con resistencia a la insulina en personas aparentemente saludables y en diabéticos tipo 1.⁽³⁶⁾ Asimismo se reportó por *Chien* el mayor incremento en la resistencia a la insulina (HOMA-IR) en el quinto quintil de ácido úrico.⁽³⁷⁾ Este resultado también ha sido demostrado en estudios con pacientes hiperuricémicos tratados con alopurinol. La administración de este fármaco durante tres meses disminuyó la resistencia a la insulina en estos pacientes.⁽³⁸⁾

La asociación de los niveles de AU con el síndrome metabólico también se ha demostrado por diversos autores. *Babi* y otros reclutaron 4417 personas para el estudio PREDIMED (Prevención con DIeta MEDiterránea). Estos autores reportaron que de las 1511 personas que continuaron el estudio de seguimiento, la mayor prevalencia e incidencia de nuevos casos de síndrome metabólico se identificó en los participantes que se encontraban en el cuartil más alto de concentración de ácido úrico.⁽³⁹⁾ En 1978 iraníes diabéticos la prevalencia de SM y sus componentes se incrementó con el aumento de la concentración

sérica de AU en diabéticos tipo 2.⁽⁴⁰⁾ Similar resultado se obtuvo por el grupo de *Moulin*, con 585 angolanos.⁽⁴¹⁾

En el estudio prospectivo de *Yadav* y otros, con 1590 adultos coreanos seguidos por 2,6 años, se sugiere que el ácido úrico sérico podría tener ser predictor de síndrome metabólico en las mujeres.⁽⁴²⁾ *Sun* y otros realizaron un seguimiento con niños entre 10 y 15 años y después de diez años, concluyeron que la hiperuricemia es un predictor de síndrome metabólico en los varones.⁽⁴³⁾ *Li* y otros demostraron asociación entre los niveles de ácido úrico con la presencia de hipertensión y de síndrome metabólico en 2388 pacientes chinos con diabetes tipo 2, independiente de otros factores de riesgo y de aterosclerosis.⁽⁴⁴⁾

El estrés oxidativo media los cambios metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina y la insulinoresistencia potencia un estado de estrés oxidativo con modificación en la concentración de AU, hiperglucemia e hiperlipidemia, obesidad y procesos aterogénicos, cuya expresión clínica más compleja se observa en la enfermedad cardiovascular.

Ácido úrico, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular

El estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina en hiperuricemia, son condiciones implicadas en las alteraciones de la pared vascular y la aterogénesis. El AU induce un estado inflamatorio y proliferación de las células musculares lisas vasculares mediante la activación de vías de señalización intracelular mediadas por las proteínas quinasas activadas por mitógeno y quinasas reguladas por señales extracelulares.^(3,45)

Kanellis y otros demostraron que, en presencia de AU, se produce activación de los factores de transcripción nuclear kappa B (NFκB) y proteína activadora 1 (AP-1). Estos factores de transcripción están implicados en la regulación de la proteína quimiotáctica de monocitos y en la activación de genes proinflamatorios, sensibles al estado *redox* de la célula.^(46,47)

También, *Spiga* y otros reportaron la relación entre AU y reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, el fibrinógeno y la ferritina tanto *in vitro* como *in vivo*. La exposición de las células *HepG2* de hepatoma humano a AU condujo a la activación del NFκB en presencia de ácido úrico.⁽⁴⁵⁾ Un incremento de interleuquina 6, con efectos proinflamatorios, fue demostrado por *Tanaka* y su grupo.⁽⁴⁸⁾ Estos mecanismos confirman la implicación del AU en el daño vascular, la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares.

Se dispone de evidencias de la asociación entre el AU con signos de aterosclerosis carotídea y coronaria y de inestabilidad de la placa, así como de la presencia de AU en la placa de ateroma.^(7,49) En el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) se demostró la relación de las cifras elevadas de ácido úrico con la alteración del grosor de íntima media (GIM), reconocido como un indicador de enfermedad aterosclerótica temprana.⁽⁵⁰⁾ Resultados similares se observaron por *Hannawi* y su grupo con pacientes con artritis reumatoide.⁽⁵¹⁾

En el 68 % de 1012 pacientes valorados por el grupo de *Sinan* se realizó el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria con el auxilio de angiografía coronaria, y se encontró asociación entre el AU y la severidad de la enfermedad,⁽⁵²⁾ resultado similar al de *Duran* y su grupo con 246 pacientes no diabéticos ni hipertensos con síndrome coronario agudo.⁽⁵³⁾ En un estudio que se realizó con 94 pacientes por la autora y su grupo de trabajo, la mayor concentración de ácido úrico se verificó en hipertensos con cardiopatía isquémica en relación con aquellos hipertensos sin complicaciones.⁽⁵⁴⁾

Según los datos del *First National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES I) los niveles de AU se asocian con la enfermedad cardíaca isquémica y con la mortalidad cardiovascular.⁽¹¹⁾ También, un incremento en el ácido úrico sérico se asoció con el pronóstico de pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y también se ha identificado riesgo para la enfermedad cardiovascular en poblaciones saludables cuando hay presencia de hiperuricemia asintomática.⁽⁵⁵⁾

En este contexto, son numerosas las evidencias que demuestran la asociación de los niveles de AU con la enfermedad cardiovascular. Se reconoce que la hiperuricemia se comporta como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular acompañada o no de otros factores de riesgo como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. No obstante, los resultados del estudio de *Framingham*, *Tsai* y otros, no reconocen la relación entre el AU y el riesgo cardiovascular, ni su posible indicador como predictor independiente.^(56,57) Además, los resultados aportados por el grupo de *Keenan* en un estudio de randomización mendeliana, con el análisis de polimorfismos de simple nucleótido de genes relacionados con el metabolismo del AU, no demuestran un papel causal de los niveles de AU en la diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad cardíaca coronaria o la insuficiencia cardíaca.⁽⁵⁸⁾

Consideraciones finales

Los hallazgos *in vitro* y en animales de experimentación demuestran su función antioxidante extracelular y su comportamiento prooxidante intracelular, mecanismos implicados en el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la resistencia a la insulina con expresión en los factores de riesgo y las enfermedades vasculares. En los últimos años los estudios en los que se demuestra la asociación del ácido úrico con las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo han resurgido. Los factores de riesgo tradicionales muchas veces concomitan en la misma persona, sobre todo cuando se alcanza la tercera edad, de manera que, aunque existen evidencias de la hiperuricemia como factor independiente del riesgo cardiovascular, así como de valor pronóstico en el progreso de las enfermedades cardiovasculares, se requiere de estudios de la cinética del ácido úrico que permitan el análisis certero de los cambios en su concentración, en función de los cambios tejido específicos, dependientes o no de polimorfismos génicos de proteínas asociadas a su metabolismo. Asimismo se requiere también de estudios intervención con hipouricémicos o uricosúricos efectivos y seguros que permitan evaluar el costo beneficio de la disminución de la concentración de este metabolito en sangre en relación con el daño vascular. No obstante, los niveles de AU pudieran constituir una herramienta útil en el manejo de la enfermedad cardiovascular y debe tenerse en cuenta en el análisis evolutivo de los pacientes con riesgo vascular.

Referencias bibliográficas

1. Anuario Estadístico de Salud 2018. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP. La Habana; 2019.
2. Sies H. Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biol.* 2017;11:613-9.
3. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflammation Dis.* 2018 [acceso 03/04/2018];67(5):391-405. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00011-018-1129-8.pdf>
4. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an anti-oxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981;78:6858-62.

5. Huang Z, Hong Q, Zhang X, Xiao W, Wang L, Cui S, *et al.* Aldose reductase mediates endothelial cell dysfunction induced by high uric acid concentrations. *Cell Comm Signal.* 2017;15:3-16.
6. Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, Hisatome I, Yamamoto T, Jidong C, *et al.* High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE.* 2016;11(2):e0147737. doi:10.1371/journal.pone.0147737
7. Zhang D, Zhang R, Wang N, Lin L, Yu B. Correlation of serum uric acid levels with nonculprit plaque instability in patients with acute coronary syndromes: A 3-vessel optical coherence tomography study. *BioMed Res Internat.* 2018 [acceso 03/04/2018];2018:7919165. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5820670/pdf/BMRI2018-7919165.pdf>
8. Martínez E, Tugores A, Rodríguez F. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):1462-6.
9. Scheepers LEJM, Boonen A, Dagnelie PC, Schram MT, van der Kallen CJH, Henry RMA, *et al.* Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *J Hypertens.* 2017;35(10):1968-75.
10. Chen C, Lü JM, Yao Q. Hyperuricemia related disease and xanthine oxidoreductase inhibitors. An overview. *Med Sci Monit.* 2016;22:2501-12.
11. Fang J, Alderman MH. [Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey.](#) *JAMA.* 2000;283(18):2404-10.
12. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu HB, *et al.* Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol.* 2017;14(2):135-50
13. Whayne TF. Non-traditional cardiovascular risk markers in the era of established major risk factors and multiple guidelines. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018; doi: 10.2174/1570161116666180123112956.
14. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2015;77:323-45.
15. Lima WG, Soares ME, Chaves VE. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism. *Biochimie.* 2015;116:17-23.
16. Cho SK, Kim S, Chung JY, Jee SH. Discovery of URAT1 SNPs and association between serum uric acid levels and URAT1. *BMJ Open* 2015;5:e009360. doi:10.1136/bmjopen-2015-009360

17. Halliwell B. The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol.* 2012;75(3):637-44.
18. Ferrer-Sueta G, Campolo N, Trujillo M, Bartesaghi S, Carballal S, Romero N, et al. Biochemistry of peroxynitrite and protein tyrosine nitration. *Chem Rev.* 2018;118(3):1338-408.
19. Sevanian A, Davies KJ, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(6 Suppl):1129S-34S.
20. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008;359:1811-21.
21. Gersch C, Pali SP, Imaram W, Kim KM, Karumanchi SA, Angerhofer A, et al. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2009;28(2):118-49.
22. Park JH, Jin YM, Hwang S, Cho DH, Kang DH, Jo I, et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide.* 2013;32:36-42.
23. Li P, Zhang L, Zhang M, Zhou C, Lin N. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Internat J Molec Medic.* 2016;37:989-97.
24. Kuwabara M, Niwa K, Nishi Y. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res.* 2014;37:785-9.
25. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, Hara S, Roncal-Jimenez CA, Bjornstad P, et al. Uric acid is a strong risk marker for developing hypertension from prehypertension: a 5-year Japanese cohort study. *Hypertension.* 2018;71:78-86.
26. Chen Q, Yin YJ, Chen WY, Wu JN, Huang X. Assessment of the association between serum uric acid levels and the incidence of hypertension in nonmetabolic syndrome subjects: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2018 [citado 2018 Abr 02];97(6):e9765. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944703/pdf/medi-97-e9765.pdf>
[97\(6\):e9765. doi: 10.1097/MD.00000000000009765.](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009765)
27. 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

28. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15:435-42.
29. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP, et al. Effect of uric acid lowering agents on endothelial function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2017;69(2):243-8.
30. Tayeh MA, Marletta MA. Macrophage oxidation of L-arginine to nitric oxide, nitrite, and nitrate. Tetrahydrobiopterin is required as a cofactor. *J Biol Chem*. 1989;264:19654-8.
31. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome. From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016;29:3-8.
32. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(42):17787-92.
33. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2005 Jul-Aug;7(7-8):1040-52.
34. Zhu Y, Hu Y, Huang T, Zhang Y, Li Z, Luo C, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447:707-14.
35. Xu YL, Xu XF, Bai JL, Liu Y, Yu RB, Liu CL, et al. Elevation of serum uric acid and incidence of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Chronic Dis Translational Medic*. 2016; 2:81-91.
36. Bjornstad P, Snell-Bergeon JK, McFann K, Wadwa RP, Rewers M, Rivard CJ, et al. Serum uric acid and insulin sensitivity in adolescents and adults with and without type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):298-304.
37. Chien KL, Chen MF, Hsu HC. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin Chem*. 2008;54(2):310-6.
38. Takir M, Kostek O, Ozkok A, Elcioglu OC, Bakan A, Ereğ A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med*. 2015;63(8):924-9.
39. Babio N, Martínez-González MA, Estruch R, Wärnberg J, Recondo J, Ortega-Calvo M, et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):173-80.
40. Bonakdaran S, Kharaqani B. Association of serum uric acid and metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Curr Diab Rev*. 2014;10(2):113-7.

41. Moulin SR, Baldo MP, Souza JB, Luchi WM, Capingana DP, Magalhães P, *et al.* Distribution of serum uric acid in black africans and its association with cardiovascular risk factors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(1):45-50.
42. Yadav D, Lee ES, Kim HM, Choi E, Lee EY, Lim JS, *et al.* Prospective study of serum uric acid levels and incident metabolic syndrome in a Korean rural cohort. *Atherosclerosis*. 2015;241(1):271-7.
43. Sun HL, Pei D, Lue KH, Chen YL. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: a 10-year longitudinal study. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0143786.
44. Li LX, Dongb XH, Lia MF, Zhanga R, Lia TT, Shena J, *et al.* Serum uric acid levels are associated with hypertension and metabolic syndrome but not atherosclerosis in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Hypertens*. 2015;33:482-90.
45. Spiga R, Marini MA, Mancuso E, Di Fatta C, Fuoco A, Perticone F, *et al.* Uric acid is associated with inflammatory biomarkers and induces inflammation via activating the NF- κ B signaling pathway in HepG2 Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309128
46. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, *et al.* Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41:1287-93.
47. Liang WY, Zhu XY, Zhang JW, Feng XR, Wang YC, Liu ML, *et al.* Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):187-94.
48. Tanaka T, Milaneschi Y, Zhang Y, Becker KG, Zukley L, Ferrucci L, *et al.* A double blind placebo controlled randomized trial of the effect of acute uric acid changes on inflammatory markers in humans: A pilot study. *PLoS ONE*. 2017; [acceso 02/04/2018];12(8):e0181100. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546625/pdf/pone.0181100.pdf>
49. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Cosmotock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis*. 2000;148:131-9.
50. Iribarren C, Folsom AR, Eckfeldt JH. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study. *Atherosclerosis risk in communities*. *Ann Epidemiol*. 1996;6:331-40.

51. Hannawi S, Al Salmi I, Moller I, Naredo E. Uric acid is independent cardiovascular risk factor, as manifested by increased carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1897-902.
52. Sinan Deveci O, Kabakci G, Okutucu S, Tulumen E, Aksoy H, Baris Kaya E, *et al.* The association between serum uric acid level and coronary artery disease. *Int J Clin Pract.* 2010;64(7):900-7.
53. Duran M, Kalay N, Akpek M, Orscelik O, Elcik D, Ocak A, *et al.* High levels of serum uric acid predict severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Angiology.* 2012;63(6):448-52.
54. Céspedes E. Ácido úrico y estrés oxidativo en hipertensos con Cardiopatía isquémica. Tesis para optar por el Título de Máster en Investigaciones en Aterosclerosis. CIRAH 2012.
55. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol.* 2017;36:2637-44.
56. 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;131:7-13.
57. Tsai TH, Chen YL, Chen SM, Yang CH, Fang CY, Hsieh YK, *et al.* Uric Acid is not an independent predictor of cardiovascular death in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Chang Gung Med J.* 2009;32(6):605-13.
58. Keenan T, Zhao W, Rasheed A. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:407-16.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Ela M. Céspedes Miranda: Propuesta y desarrollo de la idea de la investigación, redacción y supervisión del documento.

Roger Rodríguez Guzmán: Investigador, discusión y análisis de artículos científicos.

Niurelkis Suárez Castillo: Investigadora, discusión y análisis de artículos científicos.