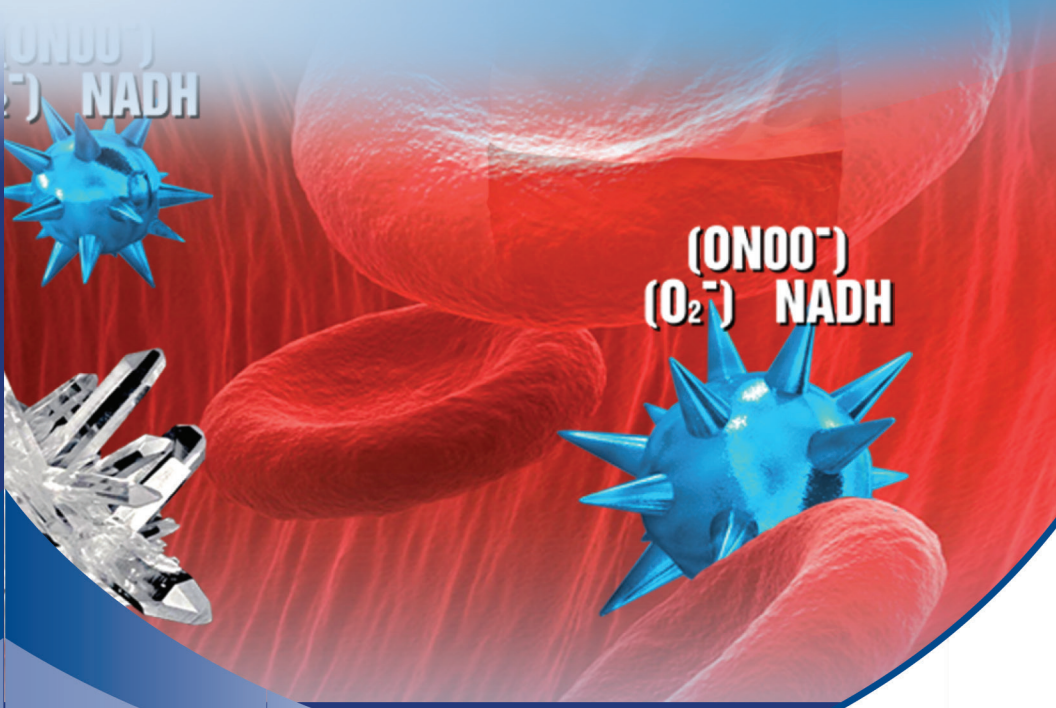
Consenso Venezolano sobre

ÁCIDO ÚRICO

como Factor de Riesgo Cardiovascular

2016



Cortesía de:

aspen
VENEZUELA

Consenso Venezolano sobre Ácido Úrico
Actualización 2015

Concepto, diseño y diagramación:
TIPS Imagen y Comunicación 1967, C.A

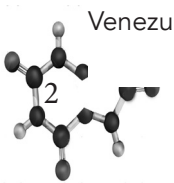
Coordinadora Editorial
Dra. Norka Antepara

Versión Digital
Depósito legal
Ifi25220166001076
ISBN
978-980-7791-00-7

Editorial
TIPS Imagen y Comunicación 1967, C.A

©Aspen Venezuela
Avenida Rio Caura, Centro empresarial Torre Humboldt, piso 21
Prados del Este, Caracas- Edo. Miranda
RIF J-31155775-0

Todos los derechos reservados. Prohibida su reproducción total o parcial de esta obra por cualquier procedimiento (ya sea Grafico, electrónico, óptico, químico, mecánico, magnético, fotocopia, entre otros) y el almacenamiento o transmisión de sus contenidos en soportes magnéticos, sonoros, visuales, o de cualquier otro tipo sin permiso expreso de Aspen Venezuela, C.A



Consenso Venezolano sobre Ácido Úrico
Actualización 2015

Sociedades y especialistas participantes

Capítulo 1
Sociedad Venezolana de Medicina interna
Dr. Luis López Gómez
Dr. Luis Sosa

Capítulos 2 y 3
Sociedad Venezolana de Cardiología
Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo
Dr. Oswaldo Obregón
Dr. Julio Acosta M
Dr. Luis López Gómez
Dra. Norka Antepara

Capítulo 4
Sociedad Venezolana de Endocrinología
Dr. Oswaldo Obregón
Dra. Sara Brito de González
Dra. Coromoto García Arangu

Capítulo 5
Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Asociación Venezolana de Aterosclerosis
Dr. Alberto Jose García-Gonzalez
Dra. Maria Isabel Ramos
Dr. Iván Soltero

Capítulo 6
Sociedad Venezolana de Reumatología
Dr. Julio Duque

Capítulo 7
Sociedad Venezolana de Nefrología
Dr. Pablo Amair
Dra. Nidia Pernalete

Capítulo 8
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela
Dr. Daniel Márquez Contreras
Dr. Williams Sánchez Ramírez

Capítulo 9
Sociedad Venezolana de Medicina Interna
CANIA
Dra. Marian Mariño Elizondo
Dra. María Inés Marulanda

Consenso Venezolano sobre Ácido Úrico
Actualización 2015

Coordinadora Editorial
Dra. Norka Antepara
Cardiólogo. Médico internista. MSc en Cardiología, egresada de UCV. Profesora del postgrado Cardiología HUC. Investigadora clínico.

Índice de Autores

Dr. Luis López Gómez
Médico Internista. Universidad Central de Venezuela. Coordinador del Dpto de Gestión de Calidad de Asistencia en Sociedad Venezolana de Cardiología

Dr. Luis Sosa
Médico Internista.
Miembro titular de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Dr. Oswaldo Obregón
Médico Endocrinólogo. Fundador y director del posgrado de Endocrinología. Jefe del Departamento y Laboratorio de Investigación en Endocrinología. Hospital Militar. Caracas

Dr. Julio Acosta M
Cardiólogo. Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas.

Dra. Sara Brito de González
Médico Internista. Endocrinólogo. Jefe del Departamento de Endocrinología del Hospital Militar

Dra. Coromoto García Aranguru
Médico Internista. Endocrinólogo. Universidad de Carabobo. Universidad Central de Venezuela

Dr. Alberto Jose García-González
Profesor Asistente, Catedra de Fisiología Normal, Escuela de Medicina "Luis Razetti" Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas. Presidente Asociación Venezolana de Aterosclerosis

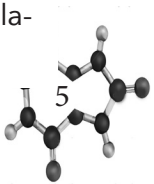
Dra. María Isabel Ramos
Profesor Asistente, Laboratorio de Inmunohistoquímica, Instituto Anatómico José Izquierdo, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Caracas. Subsecretaria de Bioquímica

Dr. Iván Soltero
Profesor Asociado Jubilado Catedra de Salud Pública. Escuela de Medicina "Dr Jose María Vargas". Facultad de Medicina UCV. Secretario Asociación Venezolana de Aterosclerosis.

Dr. Julio Duque
Médico Internista. Especialista en Reumatología egresado de la Universidad Central de Venezuela – Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas Hospital Universitario de Caracas. Profesor de Pre y Postgrado de la Escuela de Medicina Luis Razzetti de la Universidad Central de Venezuela. Adjunto Docente del Servicio de Medicina Interna III del Hospital Universitario de Caracas.

Dr. Pablo Amair
Médico Nefrólogo egresado del Hospital Universitario de Caracas (HUC). Fundador de la Sección de Diálisis Peritoneal del HUC. Colaborador docente de Nefrología de la Universidad de Carabobo. Premio Nacional de la Sociedad Venezolana de Nefrología 2012.

Dra. Nidia Pernalete
Médico Nefrólogo egresada del Hospital Universitario de Caracas. Posdoctorado en el Renal Division, Washington University, St Louis, USA. Especialista I del Ambulatorio de Manoa, Ciudad Guayana.



Dr. Daniel Márquez Contreras
Especialista en Obstetricia y Ginecología. Especialista en Perinatología y Medicina Materno Fetal. Coordinador Nacional de la Sección de Medicina Materno-Fetal. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (S.O.G.V.)

Dr. Williams Sánchez Ramírez
Especialista en Obstetricia y Ginecología. Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela (S.O.G.V.)

Dra. Marian Mariño Elizondo
Pediatra. Nutrólogo. Centro de Atención Nutricional Infantil Antímano. CANIA

Dra. María Ines Marulanda
Médico Internista. Hospital "Angel Larralde" Valencia, Carabobo. Profesor Asociado de Medicina Interna Universidad de Carabobo.

INTRODUCCIÓN

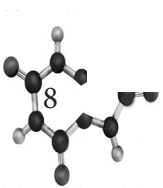
Dra. Norka Antepara

Durante siglos el ácido úrico se ha relacionado con múltiples patologías tales como la artritis gotosa, litiasis renal, y más recientemente, se ha demostrado su clara relación con patologías cardiovasculares, obstétricas y metabólicas.

Desde la segunda mitad del siglo XX se han hecho múltiples estudios de investigación, en la búsqueda de las evidencias necesarias para ubicar al ácido úrico como un factor de riesgo cardiovascular independiente, así como renal y metabólico. Sin embargo, hasta ahora se considera más como un indicador de inflamación, similar a la proteína C reactiva. La investigación se mantiene y se ha logrado demostrar que niveles elevados de ácido úrico se relacionan con cifras más altas de presión arterial, alteraciones lipídicas, menor sensibilidad a la insulina y mayor prevalencia de síndrome metabólico.

En la población femenina hay una mayor prevalencia de hiperuricemia junto al aumento de la grasa abdominal y triglicéridos altos, lo cual también aumenta su riesgo cardiovascular. En embarazadas que desarrollan preeclampsia/eclampsia también se ha observado elevación de los niveles del ácido úrico, por lo cual esta relación también es objeto de investigación.

Ante este panorama y las evidencias disponibles gracias a las investigaciones científicas, un grupo de expertos venezolanos ha tomado la iniciativa de elaborar un documento de consenso, con la participación de las diferentes sociedades médicas que agrupan a los especialistas que diagnostican y tratan a los pacientes portadores de las mencionadas patologías asociadas a la hiperuricemia, con el objeto de unificar criterios diagnósticos y sugerencias terapéuticas.
Este consenso va dirigido a toda la población médica sin distinción, desde médicos generales y de familia hasta los especialistas de diferentes áreas.



ÍNDICE

Capítulo 1
Metabolismo y Fisiopatología de la Purinas.....11

Capítulo 2
Estrés Oxidativo.....31

Capítulo 3
El Ácido Úrico en la Cardiología Moderna.....39

Capítulo 4
El Ácido Úrico en las Enfermedades Metabólicas.....49

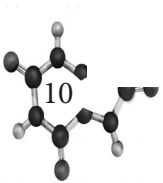
Capítulo 5
Ácido Úrico y Aterosclerosis.....59

Capítulo 6
Ácido Úrico en el Espectro Reumatológico.....75

Capítulo 7
Ácido Úrico y Nefrología.....85

Capítulo 8
Ácido Úrico y Embarazo.....99

Capítulo 9
Aspectos Nutricionales del Ácido Úrico.....115



CAPÍTULO 1

METABOLISMO Y FISIOPATOLOGÍA DE LAS PURINAS

Dra. María Inés Marulanda, Dr. Luis López Gómez, Dr. Luis Sosa Sánchez

En este capítulo se aborda el metabolismo general de las purinas, el origen de la hiperuricemia y sus posibles consecuencias en algunas patologías:

El Ácido Úrico (AU) es un compuesto natural, presente tanto en el medio intracelular como en los fluidos del organismo, generado como producto final del metabolismo de las purinas, las cuales, en el último paso de su degradación, sufren un proceso de oxidación bajo la acción de la enzima Xantino Oxidasa(XO), también conocida como xantinooxidoreductasa[1,2,3].

Las purinas son bases nitrogenadas que se originan de la unión de un anillo pirimidínico de 6 átomos y uno imidazólico de 5. Como compuestos esenciales del organismo, participan en muchas funciones fisiológicas. Sirven de bloques de construcción para ácidos nucleicos (desoxi o ribonucleicos), compuestos de alta energía (ATP y GTP), también forman parte de la estructura de mensajeros intracelulares, algunos reguladores metabólicos, coenzimas, neurotransmisores y antioxidantes[1,3,4,5]

Este capítulo se referirá principalmente a la adenina y la guanina, principales purinas de los ácidos nucleicos que tienen implicación en el metabolismo del AU. Las otras bases nitrogenadas llamadas pirimidímicas tienen efecto predominantemente sobre la cadena o ciclo del ácido cítrico.

Al ser deaminadas, adenina y guanina se transforman en hipoxantina y xantina respectivamente. Esta última es una 2,6dioxipurina, que se diferencia de la primera porque tiene dos porciones más de oxígeno. (Ver figura 1 y 2)

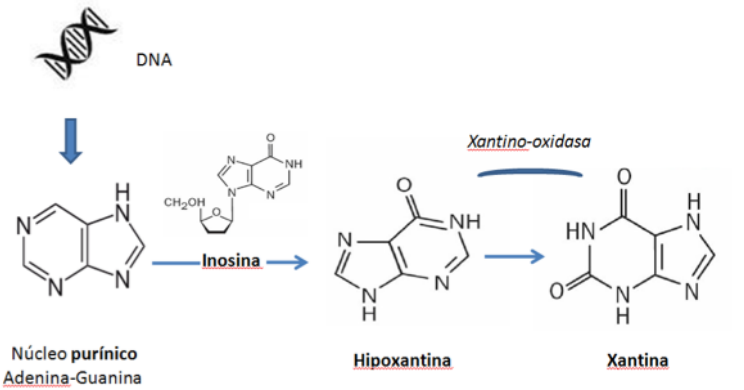


Figura 1. Paso simplificados del metabolismo purínico. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

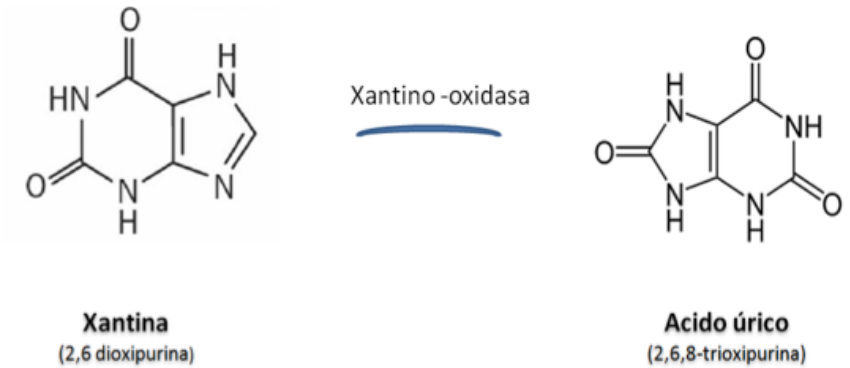


Figura 2. Xantino - oxidoreductasa (XOR) en el catabolismo purínico y producción de acido úrico. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

Como se dijo anteriormente, por efecto de la XO que se encuentra en los peroxisomas, la hipoxantina se transforma en xantina y esta a su vez se transforma en un ácido débil (úrico), también conocido químicamente como (2,6,8 trioxipurina). Este compuesto posee un pKa de 5.8 y a pH fisiológico se encuentra ionizado casi en su totalidad en forma de ión urato.

Una de sus particularidades fisicoquímicas que reviste importancia, es que tiene una ventana de solubilidad bastante estrecha, hecho

que explica muchos de los procesos fisiopatológicos que se describen a continuación[1-5] .

Desde el punto de vista de su composición, todos ellos, incluyendo el AU, mantienen la dupla de el anillo pirimidímico junto al imidazólico[1-5].

La XO se encuentra predominantemente en el hígado, intestino, riñón, corazón y otros tejidos. Pero la síntesis del AU es llevada a cabo principalmente a nivel hepático[1-5].

El catabolismo de ácidos nucleídos es un proceso continuo y normal, existe entonces una producción de AU más o menos estable derivado de este. El equilibrio puede perderse, ya sea por un aumento del recambio celular o por un incremento de la ingesta de derivados purínicos, alcanzando entonces el límite de solubilidad que puede llegar al punto de precipitación, con diferentes consecuencias patológicas[1,4,5].

FUENTES PRINCIPALES DE OBTENCIÓN DE PRECURSORES PURÍNICOS EN EL ORGANISMO

La primera fuente a considerares la exógena, a través de la dieta,la cual contribuye sustancialmente con el nivel sérico de AU, a tal punto que si una persona siguieseuna dieta estrictamente libre de bases purínicas, en algunos días se regularizarían los niveles séricos de AU.

La segunda es la endógena, que resulta de un balance entre la síntesis de Novo y la degradación por recambio celular y de su componente nucleótidos contenidos en las diferentes estructuras[1,3,5].
Los nucleótidos están compuestos por tres elementos esenciales: Una base nitrogenada (purínica o pirimidínica), una pentosa(ribosa o desoxiribosa) y un fosfato. Gran parte del ingreso de purinas al organismo dependerá de la ingesta de estos, ya que al llegar al tracto gastrointestinal, sufren una digestión en sus diferentes componentes, dentro de los cuales están dichas bases. Endonucleasas, fosforilasas o fosfatasas de la mucosa intestinal y el páncreas se encargan de escindirlos molecularmente, tan solo un 5% del com-

ponente nucleótido de la dieta pasa directamente sin sufrir degradación digestiva. Existen alimentos que contienen tejidos con alto contenido de ellos y por ende aumentan el pool de purinas. El organismo también es capaz de sintetizar sus propios nucleótidos, según necesidades propias[5].

Como se dijo anteriormente, además de lo que se ingiere, las purinas también pueden ser sintetizadas de Novo, al añadir fosfato y nitrógeno a una molécula de ribosa, lo cual se lleva a cabo por efecto de la enzima fosforibosilpirofosfatasa sintetasa o *(PRPPsintetasa)*. Se forma entonces el compuesto fosforibosilpirofosfato, que a su vez se transforma en inosinmonofosfato(IMP), molécula versátil y punto común de varias vías eneste proceso.

La síntesis de fosforibosilpirofosfato es un paso controlado, la actividad de la enzima(*PRPP sintetasa*) es regulada por la concentración de muchos metabolitos[1,3,5]. (Ver Figura 3)

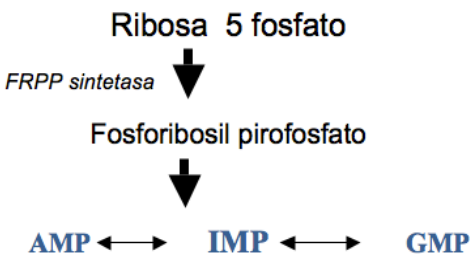


Figura 3. Elementos esenciales de la síntesis de Novo de purinas. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

El IMP es capaz de convertirse tanto en Guanosin Monofosfato(GMP) como en Adenosin Monofosfato (AMP) según el requerimiento metabólico, o seguir la vía de la degradación purínica, transformándose a inosina, hipoxantina, xantina y finalmente AU que se ioniza rápidamente a urato. (Ver figura 4)

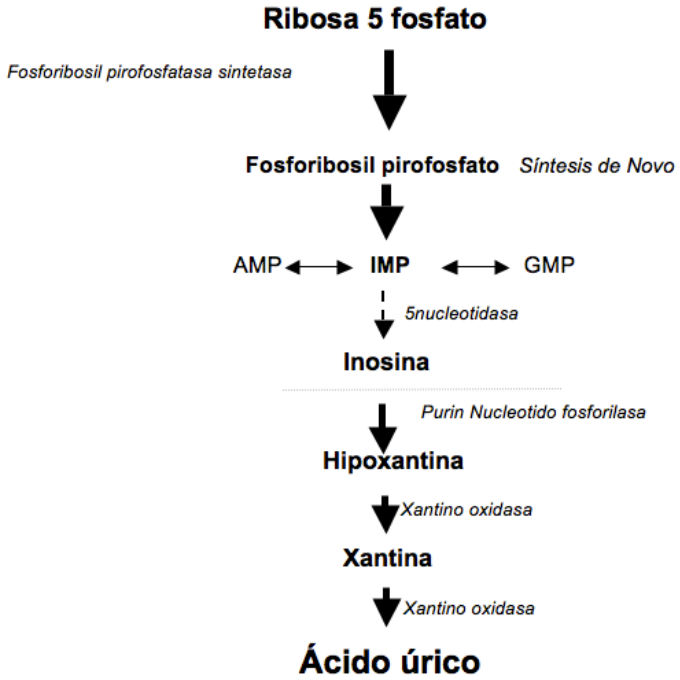


Figura 4. Producción de urato eje central. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

Además de la síntesis de Novo y la exógena, existe otra vía que también tiene implicación en el nivel de AU, es la denominada "vía de rescate" o " salvado de purinas" por acción de las enzimas Hipoxantina-Guanin-Fosforibosil-Transferasa(HPRT) y la Adenosin-Fosforibosil-Tranferasa(APRT), con cuya acción se logra rescatar bases provenientes de la degradación de los ácidos nucleídos. Una especie de reciclaje molecular para obtener de nuevo AMP y GMP como producto[1]. (Ver figura 5)

Otra manera de generar AMP y GMP es a través de la degradación del Adenosin-Trifosfato (ATP) y Guanisontrifosfato (GTP), este punto es particularmente importante, ya que existen condiciones que promueven exageradamente dicha degradación, aumentando por lo tanto el pool de estas dos moléculas y con ello la cantidad de IMP, que pudiera tomar la vía de inosina, hipoxantina, xantina, y finalmente AU, que inmediatamente se ioniza a urato[1,2,4,5,6,8].

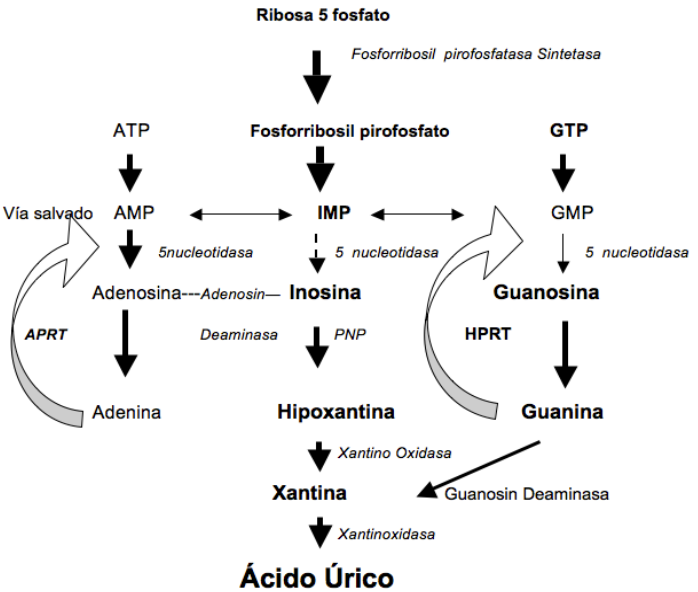


Figura 5. Producción de urato eje central. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

A fin de mantener el equilibrio bioquímico en este imbricado grupo de vías moleculares, existe el mecanismo de feedback negativo o positivo que regula entre ellos las acciones enzimáticas, por ejemplo: Un aumento exagerado de IMP, AMP o GMP debería inhibir directamente la producción de fosforibosilpirofosfato. Sin embargo, en ciertas situaciones se genera un descontrol de estas vías, lo cual lleva a un aumento del AU. Tal es el caso de errores innatos metabólicos donde puede existir una hiperactividad de la fosforibosilpirofosfatasa sintetasa con aumento exagerado de producción de purinas de Novo. O tener una deficiencia de la Hipoxantinguaninfosforibosiltranferasa(HPRT) acumulándose un exceso de guanina por falla en la reincorporación por la vía de rescate. Ambas generan hiperuricemia por diferentes mecanismos[1,7,8].

Algunas condiciones externas, congénitas o adquiridas, pueden aumentar la degradación del ATP, tal es el caso de la ingesta de etanol o fructosa, la hipoxia severa, y algunas enfermedades de depósito de glucógeno tipo I, III, IV, VIII; todos estos condicionan

una acumulación de AMP, que se transforma en adenosina, que luego, bajo la acción de la adenosin deaminasa, genera inosina, la cual toma la vía de hipoxantina, xantina, y finalmente AU, con consecuente aumento de este último[1,5].

La xantinoxidasa y la xantinodeshidrogenasa son formas interconvertibles de una misma enzima denominada xantino oxidoreductasa, (ver figura 6), durante la formación del AU se producen además especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden reaccionar a nivel molecular de diferentes formas, según la tendencia del medio bioquímico. Cuando comienza el estado patológico y hasta cuando es considerada fisiológica esta conversión de una isoforma a otra, es tema de estudio[2, 7,8].

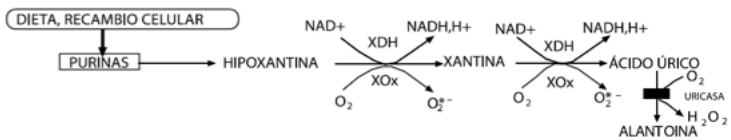


Figura 6. Tomado de Arocha et al. (9) Avances cardiológicos 2014 Vol 34 (3):241.

Luego de formado el AU, especies tales como los peces, anfibios y algunos mamíferos no primates, tienen presente una enzima llamada uricasa (ver figura 6), una oxidasa que transforma el urato en un compuesto más soluble, conocido como alantoína y que puede llegar a reducir sus niveles séricos a rangos tan bajos como 0,5 y 1,5 mg/dl.

Por causas todavía no bien conocidas, en el ser humano y algunos simios del nuevo mundo se produjo una mutación generacional de esta enzima, por ello el hombre tiene la tendencia a presentar niveles más elevados de AU[2,6,8].

Pareciera que lejos de ser un defecto o una mera pérdida filogenética de nuestra especie, la ausencia de la uricasa en el humano

ha tenido una función fisiológica, de control y equilibrio oxidativo, toda vez que el AU es una molécula altamente reactiva[1,2,6,8].

BALANCE CORPORAL DEL ÁCIDO ÚRICO

La concentración sérica promedio de AU reportada en la bibliografía ha sido muy variada, habiendo sido aceptada 7 mg/dl (400 µmol/L) para el hombre y 6 mg/dl(360 µmol/L) para la mujer. El límite de solubilidad a pH y temperatura fisiológica corporal, es alcanzado con un nivel de 6,8 mg/dl (404 µmol/L), a partir del cual se dice que hay hiperuricemia[1,2,3,10]. Estas cifras se derivan de estudios poblacionales.[11]

El nivel sérico óptimo o meta terapéutica para la Liga Europea de Reumatología (EULAR) es menor o igual a 6 mg/dl[12], y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) sugiere como nivel mínimo para reducir síntomas llegar a 6 mg/dl, pero siempre tratando de alcanzar menos de 5,2 mg/dl[13].

Luego de la revisión que incluye el análisis de la Escuela Italiana, se concluye que el concepto de hiperuricemia asintomática por tan solo no haber padecido de gota, no implica "normalidad", toda vez que se ha demostrado influencia en trastornos cardiovasculares, renales y metabólicos en personas que no la han sufrido. Por lo tanto, se sugiere que sea tomado como valor umbral de normalidad a 6 mg/dl para todas las personas[14,15].

Una vez sintetizado el AU e ionizado a la forma de urato, comienza un dinámico, y a la vez frágil equilibrio, del cual dependerán sus niveles séricos.[1,2,3] Estos niveles obedecerán a un balance neto corporal de urato, por lo tanto hay que conocer los factores implicados en este proceso, las consecuencias de su desequilibrio y las vías de recuperación en caso de que se pierda. Dadas las implicaciones de tipo oxidativo, extra articulares o articular mencionadas.[2,5,8]

Existen dos importantes variables en ese balance: La carga diaria y la excreción.

Un tercio de la primera está determinada por la absorción intestinal de precursores purínicos, los 2/3 restantes son aportados por la síntesis endógena. (Ver figura 7)

El otro componente (la excreción diaria), se lleva a cabo por vía urinaria predominantemente (70% de lo excretado), por lo tanto juega un rol determinante en los niveles séricos. El otro 30% de la carga producida en 24 horas, termina excretándose por el tracto intestinal[1,4,5].(Ver Figura 7).

Figura 7. Determinantes del balance corporal de urato. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

¿CÓMO SE PRODUCE LA HIPERURICEMIA?

Basado en lo anterior, es fácil esperar que la mayoría de las hiperuricemias se deban predominantemente a un estado de hipoexcreción renal (90% de ellas), tan solo un 10% es debido a una sobreproducción de AU. En muchos de los casos se consigue un proceso mixto, pero predominando casi siempre la hipoexcreción renal. [1,2,5,6]

En la tabla 1 se puede ver las causas de hiperuricemia más frecuentes, divididas según sus estos dos mecanismos etiológicos, la relacionadas a la sobreproducción a su vez se dividen en primarias las cuales incluyen los defectos innatos y secundarias aquellas que son adquiridas o inducidas por consumo de algunas sustancias. [1,4]

Tabla 1.Causas de Hiperuricemia.

Relacionadas a la sobreproducción de uratos	Relacionadas a Hipoexcreción de uratos
1. Hiperuricemia primaria Deficiencia de la Hipoxantina-guanino fosforibosiltransferasa Deficiencia Adenosin fosforribosin transferasa Aumento de la fosforibosil pirofosfatasa 2. Hiperuricemia secundaria Excesiva ingesta de purinas Consumo de fructosa Desórdenes hematológicos, mieloma, leucemias, linfomas Desórdenes inflamatorios: psoriasis Drogas: (citotóxicas, Uso de vitamina B12, alcohol)	1. Hiperuricemia primaria Alteración de proteínas transportadoras Polimorfismos URAT1 y SLC2A9 (GLUT9) 2. Hiperuricemia secundaria a: • Medicamentos: salicilatos a bajas dosis, diuréticos, ciclosporina, betabloqueantes • Hipotiroidismo • Enfermedad renal • Nefropatía por plomo

Fisiología de la excreción renal de uratos e hiperuricemia:
La excreción urinaria normal de urato ronda los 700 mg en 24 horas, por debajo de esto se denomina hipoexcreción. Se considera hiperexcreción cuando se superan los 850 mg en 24 horas en el hombre y 750 mg en la mujer[6,16].

El conocimiento de la excreción renal de urato y sus implicaciones en el equilibrio del balance neto corporal, ha sido motivo de estudio por muchos años, quizás en búsqueda de terapias uricosúricas que alivien el estado hiperuricémico.

Este interesante proceso consta de 4 pasos, algunos de ellos muy determinantes de la concentración sérica de urato. Comienza con un filtrado glomerular amplio y libre, seguido de una reabsorción casi completa en los segmentos iniciales del Túbulo Contorneado Proximal (TCP), posteriormente sobreviene un proceso de secreción que vuelve a reponer el contenido luminal, por último, una nueva reabsorción post secretora de menor cantidad[16-19].
El 95% del urato sanguíneo se filtra a través del glomérulo. Sin em-

bargo lo que realmente determina la concentración sérica es la dinámica que ocurre dentro del TCP, que gracias a un complejo sistema de proteínas transportadoras de intercambio iónico, bastante activo y bidireccional, hacen que el urato vaya de la luz del túbulo al intersticio y viceversa[1,5,16-19].

A diferencia de otros animales, en el humano, el resto del glomérulo (asa de Henle y túbulo contorneado distal) poco participa en este proceso.

Como se dijo anteriormente, luego del filtrado, de inmediato ocurre un proceso de reabsorción casi completa en las células endoteliales del segmento S1 del TCP, con lo cual se remueve de la luz el 99% de lo que se filtró. Esto va seguido por una fase de secreción, entre el segmento S1 y S2, que repone el 50% de lo reabsorbido. Por último, el contenido que queda en la luz del túbulo sufre una nueva reabsorción en el segmento S2, llamada reabsorción post secretora, que abarca el 40-50% de su contenido.

El equilibrio entre las actividades de secreción y reabsorción ejerce el control final sobre la excreción neta renal16-19. (Ver figura 8)

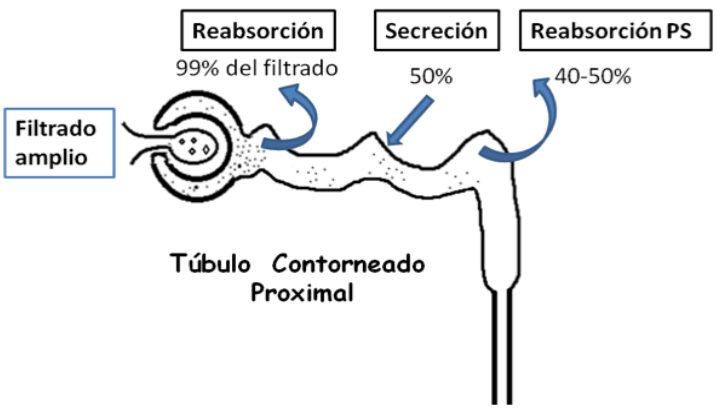


Figura 8. Mecanismo de excreción renal de uratos. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa.

Aunque la capacidad de secreción de los riñones puede aumentar a título compensatorio, a veces, este incremento no es suficiente para mantener los niveles séricos en rango adecuado, por lo cual ocurre la hiperuricemia[16-19].

Hay varios transportadores iónicos en la célula endotelial del TCP, tanto en su membrana apical, como en la baso lateral, pero el que pareciera ser clave para el balance de urato es el denominado URAT1 (siglas en ingles de Urat anion transport 1). Está ubicado en el borde en cepillo de la membrana apical de la célula endotelial y compuesto por una proteína codificada por el gen SCL22A12. Es responsable de mucha de la reabsorción del urato, el cual intercambia por aniones predominantemente monocarboxilados y por iones cloruros[16-20] (Ver figura 9)

En familias de población japonesa con deleción genética comprobada de este transportador, se aprecia hipouricemia (por falta de reabsorción casi absoluta), con niveles séricos tan bajos como 0,1 a 1 mg/dl. Al tener entorpecido dicho proceso, el urato sigue en el túbulo, pudiendo llegar a una excreción de casi 100% de este ión. Estas personas sufren de nefropatía aguda post ejercicio[9].

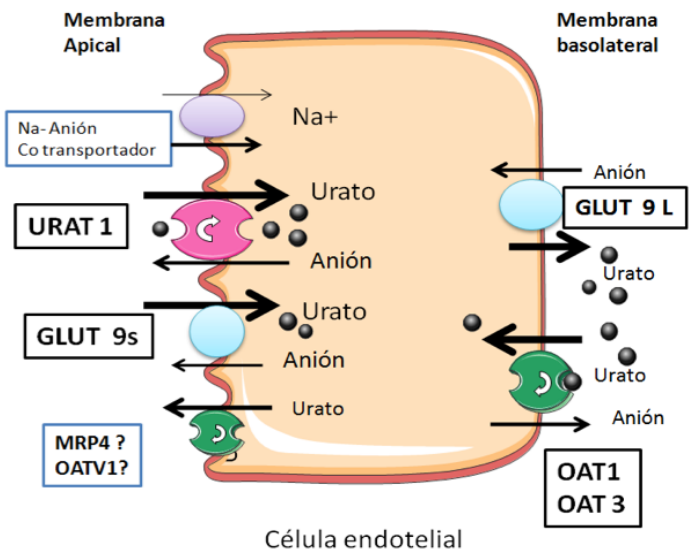


Figura 9. Transportadores aniónicos implicados en la excreción renal de urato. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

La acción del URAT1 es inhibida por algunos fármacos denominados uricosúricos como el probenecid, benzbromarona, sulfinpirazona y losartán, una acción conocida como *Inhibición de tipo Cis.* Por el contrario, hay aniones como el pirazonoato, nicotinato y lactato, que pueden estimular su actividad reabsortiva conduciendo a hiperuricemia. Esto se conoce como *estimulación trans.*[19,20]

El URAT1 también tiene afinidad por aniones aromáticos orgánicos, tales como el β hidroxibutirato, acetoacetato y lactato, que explica las hiperuricemias transitorias durante algunos trastornos metabólicos. También es estimulado por aniones inorgánicos como los cloruros y los nitratos, y aquellos que se producen durante la ingesta de alcohol.

El polimorfismo genético en la sección N terminal del URAT1, explica las variaciones inter individuos en la tasa de excreción, así como la condición de hipoexcreción e hiperuricemia[16-20].

Estudios genéticos recientes desde el año 2007, revelaron otro fuerte vínculo entre los niveles plasmáticos de ácido úrico y el polimorfismo genético, de tan solo un nucleótido en el gen SLC2A9, el cual codifica la proteína de otro transportador aniónico llamado GLUT9. Miembro de la familia de transportadores de glucosa, altamente expresado en el hígado y el riñón. A pesar de haber sido inicialmente reconocido como miembro de los transportadores GLUT transmembrana de glucosa y fructosa, en su isoforma tipo II y estar presente en otros tejidos, en la célula endotelial del TCP cumple funciones de reabsorción por intercambio iónico[9-12].

Se encuentra tanto en la membrana apical, como en la basolateral, bajo dos tipos: GLUT9a y GLUT9b, en otras bibliografías como GLUT9S y GLUT9L respectivamente. Estas dos variantes de empalme, se han identificado, por la longitud de sus dominios amino-terminales citoplásmáticos. La forma larga "L" se expresa en la membrana basolateral y la corta "S" en la membrana apical de las células epiteliales del TCP [16-17].

En el riñón humano, el GLUT9 está presente solo en estos túbulos, las mutaciones en su secuencia o deleción causan hipouricemia por

impedimento de reabsorción y uricosuria. Cada día se descubren más implicaciones del GLUT9 en la reabsorción y manejo del urato por el riñón, incluso se considera con igual nivel jerárquico que el URAT1. A diferencia de este último, no depende del sodio o del Cl- , sino del potencial transmembrana. Es inhibido parcialmente por agentes uricosúricos como el losartan (50%) y benzbromarona en un 90%[16-20].

Es interesante saber que el organismo utiliza al GLUT9 para la excreción de fructosa también, compitiendo con la de propio urato, lo que podría explicar algunos de los tantos mecanismos mediante los cuales el consumo exagerado de fructosa genera hiperuricemia[9-12].

Al igual que el URAT1, el GLUT9 puede ser estimulado por aniones como lactato, nicotinato, pirazinoato, β-hidroxibutirato, acetoacetato y nitrato, lo cual aumenta la reabsorción de AU y explica la hiperuricemia asociada a ciertas condiciones metabólicas[16,20].

Existen otro tipo de transportadores de iones orgánicos, pertenecientes a la familia SLC2A6, (OAT1) y de la SLC2A8 (OAT3) de sus siglas en ingles, Organic Anion Transporter, ubicados en la membrana basolateral de la célula endotelial, ellos intercambian uratos por aniones bi carboxilados. Sin embargo su deleción en modelos experimentales a penas aumenta la uricosuria, concluyendo así que tienen actividad predominantemente secretoria[16].

Los grupos OAT4 y OAT10, codificados por el gen SLC22A11, están en la membrana apical, el primero se encarga del intercambio de iones dicarboxilados por urato, por lo que tiene actividad de reabsorción de uratos, aunque menor que URAT1 y GLUT9.

El OAT4 es afectado por los diuréticos tiazídicos y se plantea que es el mecanismo por el cual actúa probenecid como uricosúrico. El OAT10 tiene alta afinidad por el nicotinato[16,17,20].

Finalmente está el co-transportador dependiente de sodio a nivel de la membrana apical, que actúa en conjunto con el URAT-1, es codificado por gen SCL5A8 y produce un acoplamiento entre la reabsorción de sodio con AU y monocarboxilados, tales como, lac-

tato, butirato, nicotinato, beta hidroxibutirato y aceto acetato. Este mecanismo también es responsable parcialmente de la hiperuricemia durante la cetoacidosis, la intoxicación por etanol, el tratamiento con pirazinamida o el síndrome metabólico, en donde la hiperinsulinemia modifica la reabsorción de sodio[16,20].

En la membrana apical también existen dos proteínas tipo casette que funcionan como transportadores dependiente de energía (ATP): el MPR4 (siglás del inglés Multidrug Resistant Protein) y el ABCG2 también presente a nivel intestinal. Ambos ayudan a la secreción de urato, generando una uricosuria fisiológica dependiente de energía[18,19].

Es posible que un fármaco a determinada dosis y concentración ejerza inhibición cis y con otra estimulación trans, como el caso de la aspirina que a bajas dosis y baja concentración sérica es hiperuricemiante, y a mayor dosis es uricosúrica[1, 16,19].

SOBREPRODUCCIÓN DE URATOS

La sobreproducción endógena de AU o de su forma ionizada el urato, puede deberse a varios mecanismos. El aumento del catabolismo de las purinas puede ser forzado por una ingesta exagerada, el estímulo de la síntesis de Novo o secundaria a una situación de alto recambio celular o degradación, tal es el caso de las neoplasias hematológicas, enfermedades inflamatorias como la psoriasis, o cuando se aplican tratamientos que implican lisis celular (quimioterapia)[1,4]. Estos componentes constituyen la carga diaria de urato. (Ver figura 10)

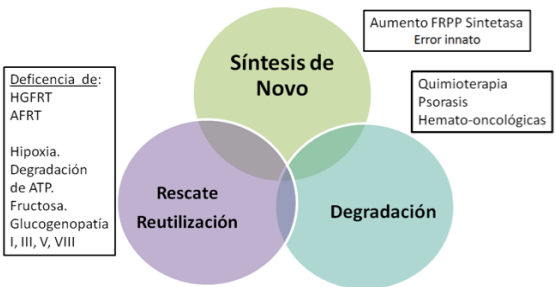


Figura 10. Componentes de la carga diaria de urato y motivos de sobreproducción. Imagen elaborada por el Dr. Luis Sosa

El estímulo de la síntesis de Novo puede ser debido a un error metabólico innato, como es el caso de una súper actividad de la enzima 5' fosforibosil-pirofosfatasa sintetasa, condición que aumenta la producción de fosforibosilpirofosfato, lo cual conduce a un exceso de IMP, que se deriva hacia la vía catabólica de inosina, hipoxantina, xantina y finalmente AU que se ioniza a urato.[1,2,4,5] (Ver figura 5)

También puede ocurrir una deficiencia de la hipoxantina-guanino-fosforibosil transferasa, con lo cual ser reduce la reutilización de guanina hacia GMP, en la vía de salvado. Esta guanina es transformada directamente hacia xantina por la guanosin-deaminasa[1,4].

Estos defectos enzimáticos congénitos solo explican el 10% de la sobreproducción de uratos. La mayoría de los casos se deben a una sobre estimulación de las "vías de salvado" por alto recambio celular, ya sea de origen neoplásico, inflamatorio o inducido por drogas. Los estados prolongados de hipoxia también son capaces de actuar sobre esta vía.

En el síndrome de Lesch Nyhan, por ejemplo: existe una deficiencia de enzimas de salvado Hipoxantina guanino fosforibosil transferasa, ligada al cromosoma X, lo que causa gota y otras manifestaciones de carácter neurológico. También puede haber deficiencia de adeninfosforibosil tranferasa como trastorno autosómico recesivo[1,2,4,5]. (Ver figura 5 y 10)

Existen situaciones en las que se pierde la sensibilidad al feedback negativo de algunas de este complicado grupo de enzimas por parte de sus productos finales[1,4].

Toda condición que promueva la degradación del ATP a ADP y AMP genera hiperuricemia, ya que este último es convertido a IMP y luego degradado a AU, por el camino ya explicado. El consumo de etanol, fructosa, la hipoxia tisular y enfermedades de depósitos de glucógeno estimulan dicha degradación de ATP con la consecuente elevación del ácido úrico. Esto, también puede ocurrir en el síndrome de distress respiratorio del adulto, el infarto del miocardio y la epilepsia[1,2,4,5].

La fructosa se metaboliza a nivel hepático, a través de un proceso de fosforilación, que implica degradación del ATP, pero además consume las moléculas de fosfato necesarias para su reensamblaje, por lo tanto ocurre una acumulación de AMP no utilizado, que sigue la vía catabólica del IMP, inosina, etc[1,2,4,5].

Se recalca que la hiperuricemia puede llegar a tener un origen mixto, en donde la carga neta por sobreproducción importa, pero aun así, en la mayoría de los casos predomina el hipo excretor urinario[1,4].

MECANISMOS INFLAMATORIOS MEDIADOS POR EL URATO

Como se planteó anteriormente, la elevación de AU en sangre es el factor más importante para desarrollar daño inflamatorio. Si bien existe una correlación positiva entre los niveles de este ácido y la frecuencia de ataques agudos de artritis, no todo individuo con hiperuricemia la desarrolla, incluso esta última puede presentarse por otros motivos en personas con niveles normales de AU[1,2,4].

El depósito y la cristalización como sal monosódica en los tejidos puede generar sobresaturación tisular, lo cual dispara el mecanismo inflamatorio por todos conocido y que será explicado en el capítulo sobre reumatología[1-3].

Aquí se mencionan las condiciones corporales predisponentes que colaboran a que ocurra la inflamación: El microambiente local es importante, condiciones como el pH, la temperatura, la concentración de cationes, el nivel de deshidratación articular, así como la presencia de detritus nucleares, proteoglicanos y colágeno insoluble, ayudarán a la formación de cristales de sales de urato monosódico. Así mismo pasa en las articulaciones que sufren de osteoartritis cuyos detritus celulares son abundantes[1,3,4,5].

La pérdida del equilibrio de solubilidad debido a saturación por aumento de la carga generará condiciones para que haya precipitación y cristalización, el macrófago es el primer punto de contacto, jugando un rol inicial en disparar una serie de mediadores[1,2,4,8].

También es importante saber que la fracción soluble del AU, antes de llegar a su precipitación, puede generar daño inflamatorio de menor intensidad que puede afectar el tejido adiposo y endotelial[2,20,21].

Inicialmente, el AU fue catalogado como un antioxidante dada su alta reactividad, sin embargo hay suficientes evidencias sobre su comportamiento pro oxidante, que induce disfunción endotelial e inflamación vascular. Durante el proceso de formación del AU, la oxidoreductasa (xantino oxidasa) libera radicales libres que pueden aumentar el nivel oxidativo, unirse al oxido nítrico y producir peroxinitritos. El mismo AU puede inducir la producción de arginasas que eliminan el sustrato necesario L-arginina para que la sintasa produzca oxido nítrico. Otro mecanismo puede ser el aumento de la oxidación de LDL y la peroxidación lipídica, con consecuencias patológicas sobre la célula endotelial. Activación la proteína C reactiva, con perpetuación del proceso inflamatorio vascular y modificaciones de tipo proliferativo celular. Otro punto importante es la activación por parte del AU del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)[2,20-22].

Este sistema además de ser un mecanismo catabólico de las purinas cumple otros roles fisiológicos, pero al ocurrir una sobre regulación del mismo, sobrevienen consecuencias patológicas diversas.

REFERENCIAS

1. Choi Hyon K, Mount D. Pathogenesis of gout. Ann internal Medicine 2005;143: 499-516.

2. Jin M. Uric acid, hyperuricemia and vascular disease. Front Bioscience. 2012. 17:656-669.

3. Tuhina N. Gout. New Eng J Medicine 2011;364: 443-52.

4. Rider Tom G, Jordan kelsey M. The modern management of gout. Rheumatology 2010;49:5-14.

5. Cannella A. Am J Manag Care. 2005 Nov;11(15S):S451-8; quiz S465-8.

6. Esparza M, Garcia V. Hipouricemia y manejo renal del acido úrico, Nefrología 2011;31(1):44-50.

7. Nyhan W. Disorder of purine and pyrimide metabolism. Molecular genetics and metabolism.2005 ;86:25-33

8. Rock K, Kataola H, Lai JJ. Uric Acid as a Danger signal in gout and its comorbidities. Nat Rev Rheumatology 2013. 9(1):13-23.

9. Arocha Idelfonzo, Amair P. Implicaciones del acido úrico en el riesgo cardiovascular. Avances cardiológicos 2014;34(3):239-251.

10. Campion EW, Glynn, RJ Asymtomatic hyperuricemia risk and consequence in the normative aging study. Am J Med 1987;82:421-6.

11. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum 1972;15:189-92.

12. Zhang W, Doherty M, Bardim T, Pascual E,Barskova V, Conahang P,Gerster J, Leeb B, Liote F,Mc Carty G, Netter P, Nuki G, Perez Ruiz, Pignore A, Pimentao J,Roddy E,Uhug T, Zimmer M, Punzi L. EULAR Standing Commite for international study. EULAR Evidence based recommendation for gout, Part II. Ann Rheum Dis 2006;65:1312-1324.

13. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna P, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merill J, Lee S, Prakash S,Kaldas M, Gogia M, Perez Ruiz F, Taylor W,Liote F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kapln S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roesler B,Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, MandellB, Schumacher HR, Robbin M, Wenger N, Terkeltaub R. American College of Rheumatology 2012. Guidelines for Management of Gout, Part II: Systematic nonphamacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res. 2012.

14. Desideri G, Cataldo G, Lombardi A,Mussap M, Testa R, Pontremoli R, PunziL, Borghi C. Is it time to revise the normal range of serum uric acid leves. European Review for medical and phamacological Science. 2014;18:1295-1306.

15. Chang Fu Kou, Lai Chu See, Khuanh Hiu Yu, I Jun Chou, Meng Joiu Chou, Shue Feng, Luo. Significance of serum uric acid level on the risk of cardiovascular mortality. Rheumatology 2013;52:127.134.

16. So A, Thorens B.Uric acid transport and disease, The journal of clinical investigation 2010;120(6): 1791-1799.

17. Mount DB. Molecular psysiology and the four-component model of renal urate transport. Curr Opin Nephorl Hypertens 2005;14:460-3.

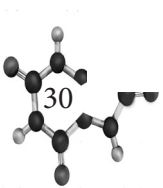
18. Bobulescu IonAlexandru. Renal transport of uric acid. Adv Chronic Kidney Dis. 2012 November;19(6): 358–371. doi:10.1053/j.ackd.2012.07.009.

19. Whiderkehr Michael, Moe O, Uric acid Nephrolithiasis. A systemic metabolic disorder Clin Rev Bone Mineral Metab 2011;9(3-4):207-217.

20. Jalai D.Uric acid as a target of therapy in CKD. Am J kidney Dis. 2012. 61(1):134-146.

21. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and cardiovascular risk. N Engl J Med 2008;359:1811-1821.

22. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney Int 2005;67:1739-42.



CAPÍTULO 2

ESTRÉS OXIDATIVO

Dr. Oswaldo Obregón, Dr. Julio Acosta M, Dr. Luis López Gómez

A fin de comprender la importancia del estrés oxidativo en las patologías relacionadas con la hiperuricemia, a continuación se definirán algunos conceptos relevantes.

Radical Libre. La estructura atómica normal está conformada por electrones en número par (apareados). Un radical libre es cualquier estructura atómica que tiene uno o más electrones no apareados, que busca en el entorno otro electrón para aparearse. Esta capacidad lo hace altamente reactivo[1].

Con ciertas excepciones, todos los organismos aeróbicos requieren oxígeno para la producción de energía mediante el uso de cadenas de transporte de electrones dependientes de oxígeno, principalmente en las mitocondrias. Esta necesidad de oxígeno minimiza el hecho de que el oxígeno es un gas tóxico con serio riesgo potencial. Los organismos sobreviven gracias a defensas antioxidantes protectoras[1-3.]

Sin embargo, los radicales libres de oxígeno derivados de la mitocondria muestran también efectos moduladores importantes en el tono vasomotor, que responden a fuerzas mecánicas en los lechos microvasculares, tanto en vasos normales como enfermos. Estos datos sugieren que los niveles homoestáticos normales de la producción mitocondrial de radicales libres actúan como importantes moléculas de señales celulares, sin que exista estrés oxidativo exagerado[1-3].

Aproximadamente 85-90% de los radicales libres en el organismo son producidos en las mitocondrias por las vías enzimáticas de la cadena respiratoria mitocondrial[1-3.]

Cadena respiratoria mitocondrial. La glucosa entra en la célula a través de transportadores especiales, luego es degradada por dos

vías: la glucolisis en el citoplasma y la vía que termina en piruvato que entra a la mitocondria y al ciclo de Krebs[1-3].

Al descarboxilarse el piruvato, mediante el ciclo de Krebs, se generan transportadores de electrones que son convertidos en Niacina-adenina-difosfato-hidrogenasa y a fosfato-dehidrogenasa1-3.

Los electrones transportados en la cadena respiratoria, en presencia de oxígeno molecular, forman el anión superóxido, el más importante radical libre. Este a su vez es transformado a peróxido de hidrógeno por la superóxido dismutasa[1-3].

Las purinas derivadas de las proteínas de la dieta son metabolizadas por el sistema xantino óxido-reductasa, que en condiciones normales, terminan en la producción de Óxido Nítrico (ON), un radical libre regulador de la función normal vascular y plaquetaria[1-3].

En condiciones patológicas la vía metabólica de las purinas utiliza una enzima diferente -la óxido-reductasa- que conduce a la producción de Ácido Úrico (AU) y radicales libres[2,3].

Estrés oxidativo. El término oxidación se refiere a la captura de oxígeno o a la pérdida de electrones; un agente oxidante puede tomar electrones de otro agente, agrega oxígeno o tomar hidrógeno. (Un agente reductor suple electrones, suple hidrógeno o retira oxígeno)[1].

El exceso de producción de radicales libres de oxígeno y el agotamiento del sistema enzimático antioxidante genera el estrés oxidativo[1].

En la mitocondria la producción excesiva de radicales libres de oxígeno puede ser por estados de hipoxia o por altas concentraciones de oxígeno molecular[1].

Principales especies reactivas de oxígeno en el organismo humano[1]:

- Anión superóxido (O^{2-})
- Peróxido de hidrógeno ($H2O^{2}$)

- Radical oxidrilo (HO)
- Oxígeno singulete ($1O^2$)
- Peroxinitrito (OONO)

Principales fuentes de especies reactivas de oxígeno[1]:

- Xantina Oxidasa
- NADPH Oxidasa
- Tetrahidrobiopterina (BH4)
- Sintasa inducible de ON
- Otros: Citocromos mitocondriales, lipoxigenasas, ciclooxigenasas, hemoglobina)

Principales sistemas antioxidantes[1]:

- Intracelulares:
    - o Superóxido-dismutasa
    - o Catalasas
    - o Alfa-tocoferol (vitamina E)
    - o Citocromo C
    - o Ubiquinona 10 (Coenzima Q10)
    - o Glutation peroxidasa
    - o Glutation transferasa
    - o Resveratrol

- Extracelulares:
    - o Ácido ascórbico
    - o Ácido úrico
    - o Paraoxonasas (HDL-C)
    - o Lipoproteinas
    - o Bilirrubina
    - o Superóxido dismutasa
    - o Peroxidasas
    - o Transferrina
    - o Haptoglobinas

Principales condiciones cardiovasculares que cursan con estrés oxidativo[1]:

- Aterosclerosis
- Hipertensión arterial
- Daño miocárdico
- Isquemia-reperfusión
- Apnea del sueño
- Preeclampsia/Eclampsia
- Fibrilación auricular
- Hipertensión pulmonar
- Hipertrofia ventricular
- Miocardiopatías
- Insuficiencia cardíaca
- Diabetes, resistencia a la insulina
- Síndrome metabólico
- Insuficiencia renal

MECANISMOS PATOGÉNICOS ASOCIADOS AL ESTRÉS OXIDATIVO[1]

El estrés oxidativo patológico es causado por un desequilibrio entre la producción de Radicales Libres de Oxígeno (RLO) y la capacidad del sistema biológico antioxidante.

Disfunción endotelial
Inflamación
Trombosis

Disfunción endotelial

La función vascular está regulada por mediadores químicos que controlan la vasomoción: dilatación y constricción. Un mediador fundamental sintetizado y secretado por la célula endotelial es el ON que mantiene el estado de dilatación necesario para la circulación sanguínea. El ON es una molécula muy pequeña y de muy breve duración (fracciones de segundos) que difunde hacia el músculo liso vascular donde activa a la guanilato-ciclasa, la producción de GMP cíclico y la relajación del músculo liso vascular. Un exceso de RLO en la pared vascular inhabilita rápidamente al ON

y reduce así la función vasodilatadora dependiente del endotelio. Por otra parte el RLO oxida a la tetra-hidro-biopterina, un cofactor crítico para la función de la la sintasa endotelial constitutiva (cNOS), responsable de la síntesis de ON[4].

Otros mecanismos que reducen la función vasodilatadora consisten en la oxidación de la capa lipofílica de la membrana celular donde se sintetiza la prostaciclina, prostaglandina vasodilatadora; por otra parte hay aumento de la síntesis de prostaglandinas vasoconstrictoras: F2alfa, tromboxano y otras[4].

La activación patológica del sistema inmune innato con hiperactividad de las proteínas proinflamatorias y movilización y concentración anormal de células proinflamatorias, constituyen la base fisiopatológica fundamental de la aterosclerosis, y participa además en los mecanismos productores de la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal[4].

Como consecuencia de la acción de los factores prooxidantes que actúan en la mitocondria se genera estrés oxidativo; los RLO resultantes estimulan la producción celular de la Proteina Kinasa C (PKC) que activa al endotelio para sinterizar y secretar moléculas proinflamatorias, tales como: Molécula de Adhesión Vásculo-celular (VCAM-1), selectinas, Molécula de Adhesión Inter-celular (ICA-1) y la Proteina Colonizadora del Macrófago (MCP-1). También los RLO activan la vía del Factor Nuclear kappa-b (NFKb) fundamental para el proceso inflamatorio que estimula la producción de las citoquinas inflamatorias: IL-6, IL-8, entre otras.

Otro mecanismo importante en la génesis de la enfermedad cardiovascular es el desequilibrio de los factores procoagulantes y anticoagulantes resultantes del estrés oxidativo que conducen a la trombosis. Los mecanismos procoagulantes estimulados incluyen: activación plaquetaria mediada por el Tromboxano A-2, reducción de la antiagregación plaquetaria resultante de la inactivación del ON y de la prostaciclina, el aumento de la actividad del Activador

Tisular del Plaminógeno (PAI-1) y el aumento de la actividad del Factor Tisular mediada por el NFKb.

En conclusión, el estrés oxidativo induce vasoconstricción, inflamación y trombosis[5].

El sistema Xantina Óxido-Reductasa

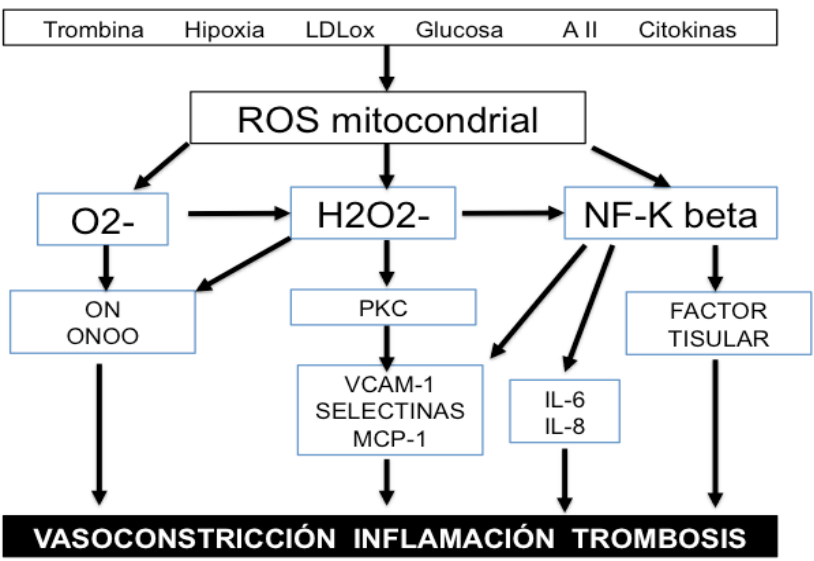
En su origen, el humano no incluía en su alimentación las proteínas y la sal, por tanto tenía muy poco estrés oxidativo. Con la ingesta de proteínas comenzó la necesidad del metabolismo de las purinas. Para entonces disponía de la uricasa, una enzima que transforma el AU en agua. En algún momento de su evolución se produjo una mutación que suprimió a la uricasa. La elevación de la concentración de AU por aumento de proteínas de la dieta modificó el funcionamiento de la vía de la Xantina Óxido Reductasa (XOR) necesaria para el metabolismo de las purinas[2].

El gen de la XOR genera un producto translacional, la Xantina Dehidrogenasa (XDH), que liga con la Niacina-Adenina-Difosfato (NAD) para producir Niacina-Adenina-Dehidrogenasa (NADH) y ON. Una modificación postranslacional de la XDH por oxidación o proteólisis, generará Xantina Oxidasa (XO) que liga con oxígeno para producir anión superóxido[2].

En condiciones normales, en el plasma sanguíneo humano circula solamente XDH y los niveles plasmáticos de la XO son indetectables o mínimos. La modificación translacional de la XDH involucra un cambio en la carga electrostática y el bloqueo al acceso de la NAD. La XO es activada en condiciones patológicas por citoquinas, radicales libres y –muy importante- por la Angiotensina II; se expresa en el hígado, intestino, pulmones y en las células endoteliales. Sus concentraciones plasmáticas están elevadas en

la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y en la hepatitis entre otras[2].

A partir de la hipoxantina la XO genera xantina y AU, y en cada paso metabólico de la XO produce altas cantidades de anión superóxido y peróxido de hidrógeno; de hecho, la XO se transforma desde la XO6 hasta la XO1 y la XOR. En cada paso genera altas cantidades de anión superóxido y peróxido de hidrógeno, esta alta concentración de radicales libres supera la capacidad antioxidante del AU. La activación del macrófago en situaciones patológicas aumenta las concentraciones de XO y esa actividad elevada hace que el macrófago capte de manera más eficaz a las lipoproteínas aterogénicas y la formación de la célula espumosa y la placa de ateroma. La inactivación de la XO se realiza mediante la supresión farmacológica del sitio molibdeno de su molécula[2].



REFERENCIAS

1. Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine pp 36. Oxford University Press, Third Edition 1999.

2. Berry C, Hare J. Xantina Óxido-Reductasa y las enfermedades cardiovasculares: Mecanismos moleculares e implicaciones fisiopatológicas. J Physiol. 2004;555:589-606.

3. Madamanchi N, Runge M. Mitochondrial Disfunction in Atherosclerosis. Circ Res 2007;100:460-473.

4. Rajendra N, Irlanda S, George J, et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high dose Allopurinol in Angina Pectoris. J am coll cardiol 2011;58:820-8.

5. Widlansky M, Gutterman D. Regulation of Endothelial Function by Mithocondrial Reactive Oxygen Species. Antioxid. Redox Signal 2011;15:1517-1530.

CAPÍTULO 3

EL ÁCIDO ÚRICO EN LA CARDIOLOGÍA MODERNA

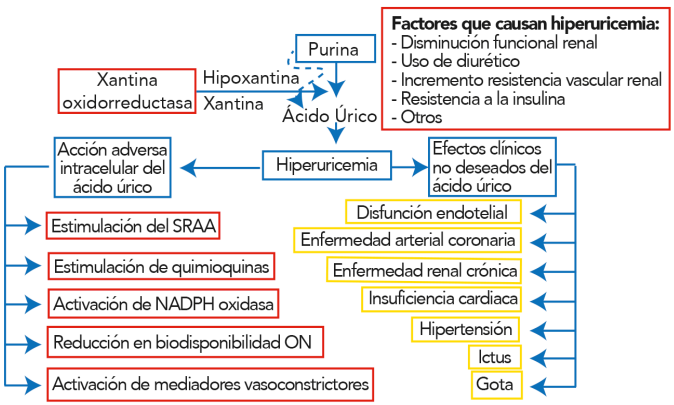
Dra. Norka Antepara

El aumento de los niveles de Ácido Úrico (AU) es causado por aumento en la producción de los sustratos purínicos o por reducción en su eliminación.

Múltiples evidencias han demostrado que existe clara relación entre los niveles altos de AU y la enfermedad cardiovascular (CV) e hipertensiva. Se ha tratado de ubicar como un factor de riesgo independiente dado que la asociación pudiera ser causal fisiopatológica de la enfermedad CV pero hasta los momentos se ubica como un marcador de inflamación y riesgo, similar a la proteína C reactiva[1].

Como ya se mencionó en capítulos anteriores actualmente se acepta que el valor sérico normal del AU debe ser menor de 6,0 mg/dl, que es el nivel a partir del cual comienza a precipitar para formar cristales[2,3].

Gráfico 1. Origen y consecuencias de la Hiperuricemia.



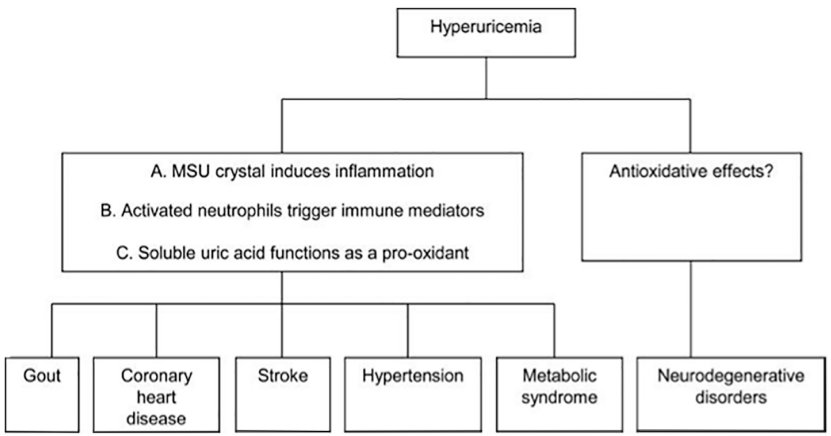
Modificaco de Kambay Met al. Blood Purif 2014;37:172-178

Arocha JI, Amair P, y cols. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. Avances Cardiol 2014;34(3):239-251

Hace 10 años, el estudio Rotterdam concluyó que la hiperuricemia (HU) es un factor de riesgo para Infarto del Miocardio (IM) y Accidentes Cerebrovasculares (ACV) al estudiar una población de sujetos mayores de 55 años por un período de8.4 años.Este estudio demostró la asociación entre mayores niveles de ácido úrico y ACV mortales,aún en individuos normotensos, a diferencia de la asociación con la cardiopatía isquémica, siendo mayor en mujeres4. Además, sus resultados fueron comparables a otros anteriormente publicados como el Framingham Heart Study en el que se estudiaron 6973 individuos y se observaron 617 eventos coronarios y 429 muertes cardiovasculares.

En la población femenina se concluyó que la presencia de HU predijo la enfermedad coronaria (p = 0,002) y la muerte por causa cardiovascular (p = 0,009) mientras que en hombres no mostró ninguna relación con eventos CV[5,6].

Gráfico 2. Ácido úrico y patologías



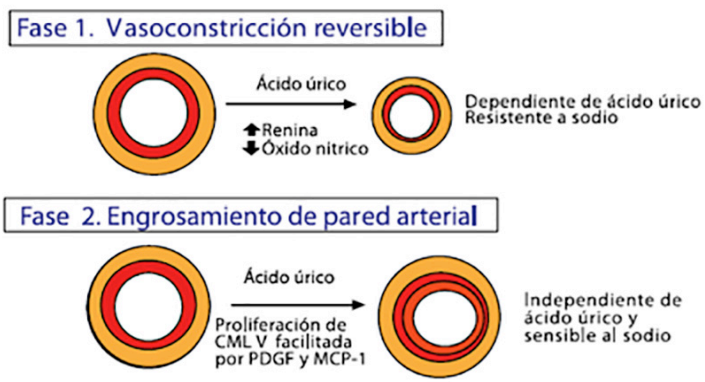
Tomado de Jin M, et al. Uric Acid, Hyperuricemia and Vascular Diseases. Front Biosci. 2012;1: 656 – 669

ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Existe una clara relación de la Hiperuricemia (HU) con la Hipertensión Arterial (HA) principalmente en la población joven. Se ha demostrado un doble papel patogénico. Por una parte la HU produce daño renal,que es el mecanismo a través del cual se induce la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) conducente a la reabsorción aumentada de sodio (Na) y esto a su vez lleva al aumento de la presión arterial (PA). La otra vía propuesta es el remodelado vascular inducido por la HU con multiplicación de las células musculares lisas, aceleración de la aterosclerosis de las arteriolas aferentes con inflamación intersticial, mayor sensibilidad a la sal, lesión tubular renal y, como consecuencia final, el aumento de la PA.[7,8,9].

Recientemente, se ha demostrado la estrecha relación que existe entre el aumento del AU sanguíneo y la elevación de la PA lo que a su vez, si se prolonga en el tiempo, es capaz de producir cambios vasculares y glomerulares irreversibles que conducen a una forma de hipertensión sensible a la sal.

Gráfico 3. Mecanismo de producción de vasoconstricción y remodelado vascular en Hipertensión Arterial.



Tomado de Feig DI. y modificado por Arocha et al. Arocha JI, Amair P, y cols. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. Avances Cardiol 2014;34(3):239-251

De esta manera, la HU infantil y en adolescentes pasa a ser un predictor de HA; el nivel normal se considera entre 5.0 y 5.5 mg/dl y sobresaturación por encima de 6.8 mg/dl. Esto aparta a la formación de cristales de la gota de la aparición de la HA. Es por ello que al tratar esta población de pacientes con un inhibidor de la xantino oxidasa tipo alopurinol, se logra normalizar las cifras de PA en dos terceras partes de ellos, con lo cual se logra una reducción de la PA sistólica de 10,2 mmHg y diastólica de 9,0 mmHg.[10].

Los mecanismos de acción propuestos son:
a) Reducción de la producción de AU endógeno por reducción en las concentraciones de urato.
b) Reducción del consumo local del oxígeno molecular utilizado en la producción de xantina y AU.
c) Disminución de la producción de de especies reactantes de oxígeno (ROS) con reducción del stress oxidativo.
d) Reducción del catabolismo celular que libera adenosin monofosfato (ADP) con una mejor energética celular.
5) Reducción en el catabolismo del Óxido Nítrico (ON).

Las evidencias disponibles indican que en adolescentes con prehipertensión, el AU aumenta la PA y esto puede ser revertido con terapia reductora de urato, con una disminuición significativa de la resistencia vascular sistémica.

La evidencia epidemiológica también implica al AU en el desarrollo de HA en pacientes mayores, pero se requieren más estudios para su confirmación. En Venezuela, se ha determinado que niveles más altos de AU se asociación con mayor riesgo de prehipertensión arterialindependiente de la edad, sexo, tabaquismo, índice de masa corporal (IMC), valores de lípidos, DM y nivel educativo, con los siguientes resultados por cuartil de AU[11].

Cuartil 1 (≤ 3,8 mg/dL) 32,4%
Cuartil 2 (3,81- 4,8 mg/dL) 38,5%
Cuartil 3 (4,81-5,9mg/dL) 49,4%
Cuartil 4 (>5,91 mg/dL) 57,2% con nivel estadístico de P< 0,0001

Al realizar ajustes por edad y sexo y comparar el cuartil más alto con el más bajo, se modificó el valor de P P= 0,046

Existen evidencias que muestran cómo individuos con niveles de AU entre 3.1 y 6.8 mg/dñ al hacerles seguimiento en un período de 10 años, muestran riesgo 50% mayor de desarrollo de HA y el doble de riesgo de desarrollar Diábetes Mellitus (DM) comparados con aquellos con valores de AU menor de 3 mg/dl[12].

Se ha determinado que el aumento de 1 mg/dl de AU aumenta el riesgo relativo de incidencia de HA en 1,13, con un mayor efecto en población jóvenes y mujeres.[13]

Tabla 1. Ácido úrico e hipertensión arterial

Evidencias que relacionan AU e hipertensión arterial
Niveles elevados de AU predicen y contribuyen al desarrollo de HA Niveles elevados de AU se observan en: - 25 – 60% de pacientes con HA no tratada - 90% de adolsescentes con HA esencial de comienzo reciente
Las personas con hiperuricemia deben ser más responsable con terapias de reducción del AU tempranamente en el curso de su enfermedad. El aumento provocado de AU en roedores se traduce en HA con todas sus características clínicas, hemodinámicas e histológicas La reducción de AU mediante inhibidores de la xantin oxidasa reduce la presión arterial en adolescentes con HA de reciente comienzo. El alopurinol y probenecid tienen efecto sobre el AU pero no son medicación antihipertensiva, por lo cual no son alternativas como terapia preventiva. La reducción de la ingesta de alimentos dulces o endulzados pudiera ser una aproximación útil en estos pacientes.

Adaptado de Feig et al[14,15].

También se han descrito cambios basados en el genotipo como responsables de la vía en que el AU afecta la presión arterial. La hiperuricemia se correlaciona de forma consistente con la HA pero la direccionalidad de la asociación permanece en debate. Se estudió la aleatorización Mendeliana de un polimorfismo nucleótidode un solo código no sinónimo llamado SLC2A9 y su asociación entreAU y desarrollo de HA en una población que fue sometida a dietas con diferentes contenidos de sodio alto y bajo durante 6 semanas. Este gen expresa al transportador de GLUT9 que también transporta al AUy se asocia con sus niveles más bajos. Se les realizó MAPA durante ambos regímenes y el análisis usando variants de dicho gen indicó que una reducción en el AU tiene un efecto causal de reducción de la PA[16].

Sin embargo y en contraste con los hallazgos de estas evidencias, hay investigaciones que no consiguen relación causal entre el AU y la HA ni cardiopatía isquémica pero sí con el IMC y la obesidad, los cuales actúan como confusores en múltiples estudios observacionales[17].

La disyuntiva acerca de si la elevación del AU es un factor de riesgo independiente queda por definir, ya que se superpone con otros como la DM, obesidad y nefropatía. Su efecto activador del SRAA que puede ser controlado así como la alteración gradual de la geometría renovascular y el manejo del sodio que llega a producir hipertensión crónica sensible a la sal, son mecanismos que explicarían la mayor magnitud del efecto observado en los pacientes jóvenes o, al menos, la atenuación del efecto en los pacientes ancianos. Además, sería una oportunidad única para los hipertensos hiperuricémicos de reciente diagnóstico, de obtener el control metabólico para prevenir la vasculopatía irreversible y la futura HA permanente.

Sin embargo, no se puede aconsejar medicar a los pacientes con hiperuricemia leve a moderada asintomáticos, ya que se debe recordar que medicamentos como el alopurinol poseen eventos adversos que incluso pueden amenazarla vida, por lo cual no están indicados para prevenir HA. Por otra parte, el conocimiento de la

estrecha relación entre la ingesta abundante de fructosa y la elevación del AU ha demostrado que en los hipertensos jóvenes, al reducir su consumo se logra reducción significativa de la PA,lo cual amerita nuevas evidencias adicionales[15,18].

ÁCIDO ÚRICO Y ATEROSCLEROSIS

Existen evidencias experimentales que muestran cómo el AU afecta la integridad y la función endotelial y que sus niveles elevados producen daño arterial. También se ha documentadoque el AU promueve la proliferación de las células musculares lisas vasculares de manera directa, estimula la síntesis de sustancias inflamatorias y vasoactivas y favorece la producción de especies reactantes de oxígenos (ERO). Esto se ha observado independientemente de la tasa de filtración glomerular y de los componentes del Síndrome metabólico (SM). La inflamación es una vía potencial al daño cardiovascular ya que se asocia directamente con la proteína C reactiva en la HA. La HU se asocia con aterosclerosis periférica así como con aterosclerosis de caróticas y coronaria. A mayores niveles de AU mayor incidencia de ACV, demencia y trastornos del embarazo relacionados con HA. Esta relación es mayor en mujeres y en pacientes de alto riesgo[19].

Con mucha frecuencia los tejidos de los hipertensos presentan inflamación e isquemia que conducen a mayor producción de xantino oxidasa asociada al endotelio,la cual se une al mismo, desencadenando disfunción endotelial conducente a alteraciones vasculares como la cardiopatía isquémica. En estos pacientes el tratamiento con alopurinol mejora la sintomatología anginosa a diferencia del tratamiento con un uricosúrico tipo probenecid[20].

Se ha observado un mayor riesgo de aparición de aterosclerosis subclínica en pacientes con HU, evaluada a través del calcio arterial coronario,con un valor ≥ 10, así comoaumento de la grasa abdominal visceral, elevación de proteína C reactiva, mayor presencia de hígado graso y SM, después de realizar el ajuste por factores confusores. También se ha determinado que los pacientes hiperuricémicos presentan anormalidades en las concentraciones de Apo A1 y ApoB, reducción del tamaño de las moléculas de

LDL-colesterol y HDL-C lo cual aumenta el riesgo CV, independientemente de otros factores como la edad, sexo, tabaquismo actual, la tasa de filtración glomerular, circunferencia abdominal, nivel de triglicéridos, colesterol total, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol, HA y consumo de fructosa.[21]

Resulta importante resaltar que ademásdel AU extracelular, es más importante el que se encuentra intracelular, específicamente cuando se habla de las células endoteliales. Se ha relacionado el AU con la proteína C reactiva en análisis multivariantes ofreciendo resultados de daño endotelial. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se midió la respuesta vasodilatadora de la arteria braquial por flujo y se pudo comprobar una relación inversa entre el nivel sérico de AU y la respuesta vasodilatadora arteriolar, con lo cual se evidenció la presencia del daño endotelial. Además, esta respuesta mejora con la utilización de alopurinol a diferencia, de los pacientes tratados con probenecid, con lo cual se evidencia que el efecto es a través de la reducción del AU por la actividad sobre la xantino oxidasa y no por la uricosuria per sé[22].

Se ha demostrado que el AU puede ser unpredictor del desarrollo de calcificaciones coronarias, independiente de otros factores de riesgo para CV establecidos. También se ha observado que la relación temporal entre el aumento de AU y la progresión de las calcificaciones no es consecuencia del descenso de la función renal donde también influyen los trastornos minerales y óseos[23].

En Venezuela se han realizado estudios que relacionan al AU con la enfermedad aterosclerótica en pacientes sometidos a diálisis crónica. Se plantea como mecanismo fisiopatológico que el AU estimula la adhesión plaquetaria y puede jugar un papel esencial en la activación del SRAA y la ciclooxigenasa-2 lo cual, a su vez, acelera la progresión de la nefropatía y se plantea que estimularía un incremento en receptores de angiotensina 1 a nivel endotelial produciendo lesión vascular con aparición de calcificaciones vasculares (CV). Estas pueden ser de dos tipos:

1) Calcificaciones de la media cuya formación depende de los niveles de calcio y fósforo produciendo daño de la distensibilidad vascular y formación de vesículas con microcristales.

2) Calcificaciones de la íntima relacionadas con aterosclerosis avanzada similar a las observadas en inflamación crónica con depósito de colesterol.

Ambos procesos están acelerados en la enfermedad renal crónica. Estos estudios concluyeron que los valores de AU mayores de 6 mg/dl se relacionaron de forma significativa con la presencia de las CV;además, los eventos CV fueron más frecuentes en presencia de aterosclerosis y calcificaciones vasculares[24].

REFERENCIAS

1. Krishman E, Sokolove J. Uric acid in heart disease: a new C-reactive protein? CurrOpinTheumatol 2011;23:174-177

2. Edwards NL. Crystal deposition diseases. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011: chap 281.
3. Valenzuela J. Hiperuricemia: Distintos Enfoques. Reumatología 2001; 17(4):184-187

4. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric Acid is a risk factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. Stroke. 2006; 37:1503-1507

5. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension. 2005;45:28-33

6. Culleton BF, Larson MG, Levy D .Serun uric acid and risk for cardiovascular desease and death: The FraminghamHeart Sudy.AnnInter Med 1999 (Jul 6); 131(1):7-13.

7. Cebollada J, Gimeno J.A. Ácido Úrico como factor de riesgo cardiovascular. Hipertens Riesgo Vasc. 2012;29(2):36-43

8. Barbosa et al. Asociación entre Ácido Úrico y Variables de Riesgo Cardiovascular en una Población No Hospitalaria. Arq Bras Cardiol 2011;96(3):212-218
9. Feig DI. Uric Acid and Hypertension. Seminars in Nephrology 2011; 31(5):441-446

10. Soletsky B, Feigh DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. Hypertension. 2012;60:1148-1156

11. Briceño SG, González A, Silva E, Esis C, Bracho M. Ácido úrico sérico: ¿Factor asociado a la prehipertensión arterial? Rev Latinoamericana de Hipertensión Arterial. 2009;4:44-48.

12. Leiba A, Dinour D, Shani M. Healthy subjects with low uric acid levels followed up for 10 years, have a decreased incidence of diabetes and hypertension. J Hypertension. 2012;30(e-Supplement A):e50.

13. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63:102-110.

14. Fei DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. N Engl J Med. 2008;359:1800-1821.

15. Fei DI. Hyperuricemia and Hypertension. Advances in Chronic Kidney Disease.2012; 19: 377-385.

16. Parsa A, Brown E, Weir MR, Fink JC, Shuldiner AR, Mitchell BD, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. Kidney Int 2012;81:502-7.

17. Palmer T. et al.Association of plasma uric acid with ischemic heart disease and blood pressure: mendelian randomization analysis of two large cohorts. BMJ 2013;347:f4262

18. Chen L, Caballero B, Mitchell DC, et al. Reducing consumption of sugar-sweetened beverages is associated with reduced blood pressure: a prospective study among United States adults. Circulation. 2010;121:2398-2406.

19. Zoccali C, Mallamaci F. Uric Acid, Hypertension, and Cardiovascular and Renal Complications. Curr Hypertens Rep (2013) 15:531–537

20. Andrew Whelton. Hiperuricemia and hypertension. A confluence of concepts. Hypertension. 2012; 60:1112-1113

21. Posadas-Sánchez R et al. Asociación del ácido úrico con factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica en adultos mexicanos. Rev Mex Endocrinol Metab Nutr. 2014;1:14-21

22. Minguela JI y cols. La hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular y renal. Dial Traspl. 2011;32(2):57—61.
23. Rodrigues TC, Maahs DM, et al. Serum Uric Acid Predicts Progression of Subclinical Coronary Atherosclerosis in Individuals Without Renal Disease. Diabetes Care. 2010;33 (11): 2471-2473

24. D'Marco L, García I, Vega C. Ácido úrico, aterosclerosis y calcificaciones vasculares en ERC. Invest Clin, 2012; 53(1): 52 – 59

CAPÍTULO 4

EL ÁCIDO ÚRICO EN LAS ENFERMEDADES METABÓLICAS

Dr. Oswaldo Obregón, Dra. Sara Brito de González, Dra. Coromoto García Arangu

La asociación entre la hiperuricemia y riesgo metabólico está descrita desde hace mucho tiempo. Sin embargo, siempre se ha considerado esta relación como un epifenómeno dentro de la patogenia de la diabetes tipo 2, más que una relación causal. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que el Ácido Úrico (AU) puede representar un papel en el Síndrome Metabólico (SM).[1]

El efecto uricosúrico de los estrógenos puede explicar las diferencias en los valores séricos de AU entre hombres y mujeres; aunque esta diferencia se hace menor en la menopausia, se mantiene en todas las edades, sugiriendo que otros factores más allá de los niveles de estrógeno son responsables para estas diferencias.[2]

La asociación entre SM y AU ha despertado gran interés en cuanto a la fisiopatología y alteraciones metabólicas implicadas, además de considerar que cada uno de ellos, en forma individual, son indicadores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV). Los valores de urato promedio de los pacientes con SM están entre 0.5 a 1 mg/dl por encima de los observados en la población normal. Siempre se ha adjudicado la hiperuricemia del SM a la hiperinsulinemia, dado que la insulina reduce la excreción renal de AU. Sin embargo, la hiperuricemia puede preceder al desarrollo de la hiperinsulinemia, la obesidad y la diabetes. También puede estar presente en el SM en personas sin sobrepeso u obesidad.[3]

La prevalencia de SM aumenta en relación directa con los valores séricos de AU, incluso luego de realizar los ajustes pertinentes por sexo, edad, ingesta de alcohol, Índice de Masa Corporal (IMC) y diabetes. En individuos no obesos la prevalencia de SM aumenta desde 5,9% para valores de AU menores de 6 mg/dl hasta un 59% para valores superiores a 10 mg/dl.[3]

También se ha demostrado la relación entre la hiperuricemia y la incidencia de SM mediado por fructosa. El aumento del consumo de jarabe de fructosa en un 2.000% en los últimos 30 años ha coincidido con la epidemia de obesidad, SM y enfermedad renal crónica4. El jarabe de fructosa, obtenido a partir del maíz, es una alternativa más barata que los edulcorantes de caña de azúcar y se usa principalmente en la industria de refrescos y bollería industrial. A diferencia de la glucosa, la metabolización de la fructosa aumenta los niveles de AU5. La enzima clave en este proceso es la fructokinasa, que utiliza ATP para fosforilar la fructosa en fructosa-1-fosfato. En contraste con otras enzimas implicadas en el metabolismo de los hidratos de carbono, la fructokinasa no se regula mediante retroalimentación negativa, por lo que ante una sobrecarga de fructosa se produce un gran consumo de ATP hepático, lo que a su vez genera un aumento de la síntesis endógena de AU[6].

Otro aspecto importante de la fructosa es su interferencia en la diferenciación del adipocito en conjunto con la angiotensina. La disfunción del adipocito se expresa por desarrollo y/o aumento en la resistencia a la insulina con disminución de la secreción de adiponectina y depósito de grasa en áreas distintas como músculo, corazón e hígado.[7]

La hiperuricemia asociada al consumo de refrescos ricos en fructosa es un factor de riesgo independiente para la incidencia de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Fig.1

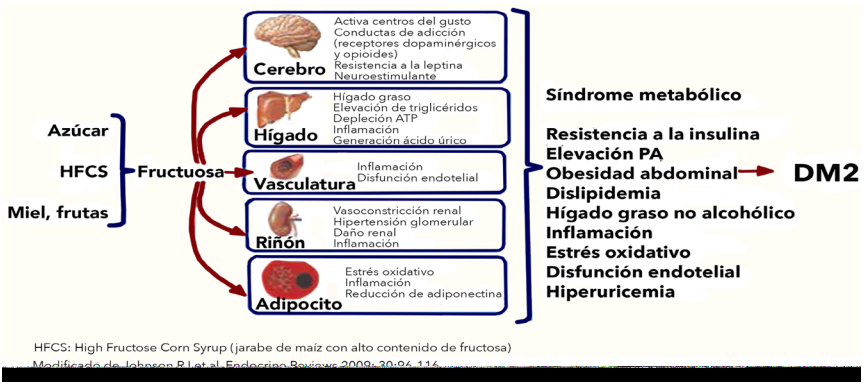


Figura 1. Efecto del Exceso de Consumo de Fructosa sobre Órganos y Sistemas

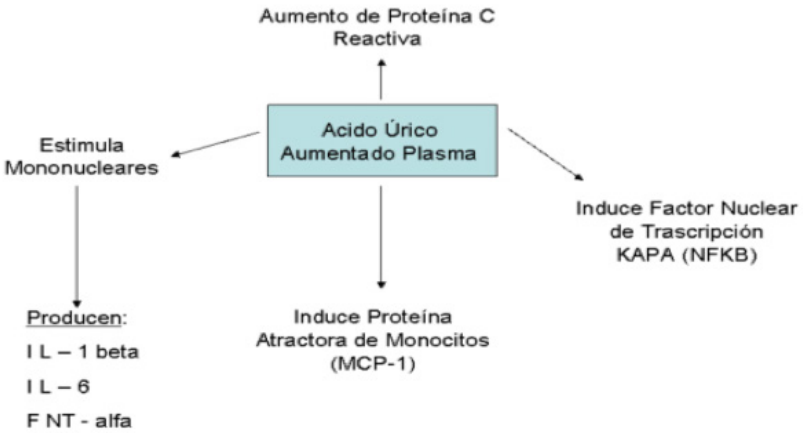


Figura 3 Efecto inflamatorio del Ácido Úrico
Tomado de: Rosa F et al. VITAE Academia Biomédica Digital. Universidad Central de Venezuela 2006; 27:1-9[15]

DIABETES Y ÁCIDO ÚRICO

La concentración de AU suele ser mayor en los pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Esta asociación podría estar mediada por el alto estrés oxidativo que presentan los diabéticos,[16] y se relaciona con las complicaciones crónicas de esta patología[17]. Un aumento de insulina, ácidos grasos y glucosa pue¬de incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo puede producir un empeo¬ramiento de la acción y la secreción de la insulina, que conduce a la progresión de la DM2.[17]

La prevalencia de neuropatía periférica ,(manifestación de la DM2) se relaciona significativamente con los valores crecientes de AU.[18,19]

La presencia de Retinopatía Diabética (RD) se asocia con resistencia a la insulina y acumulación de grasa en pacientes diabéticos[20]. Se ha observado un incremento significativo de los valores de metabolitos relacionados con AU en RD, con aumento de su severidad.[21,22] Además, el AU en el cuerpo vítreo y las concentraciones de glucosa son mayores en RD proliferativa que en RD no proliferativa. Se considera que la producción de AU focal en el vítreo

puede estar involucrada en la patogénesis y progresión de RD.[23]

Se sabe que el AU sérico puede estar asociado a la progresión de la enfermedad renal en la etapa temprana de la nefropatía diabética. El pronóstico de disfunción renal en pacientes con nefropatía diabética empeora con una concentración de AU ≥ 6,3 mg/dl. Se ha demostrado que el AU es un factor de riesgo independiente de disfunción renal, incluso después de los ajustes por factores de confusión. El AU bajo en la DM2 se debe a la hiperfiltración en las etapas iniciales pero la excreción disminuida de AU durante la disfunción renal eleva sus valores.[24]

ÁCIDO ÚRICO Y ATEROSCLEROSIS EN EL PACIENTE DIABÉTICO

La asociación entre AU y aterosclerosis sigue siendo controvertida, aunque se ha encontrado específicamente asociación de aterosclerosis carotidea, con los niveles más altos de AU.[25]

Los estudios epidemiológicos han dado resultados contradictorios y esto puede deberse a las diferencias en el ajuste para ciertas covariables, lo cual se relaciona a la naturaleza multifactorial de la enfermedad cardiovascular.[26] Sin embargo, recientemente se demostró un riesgo creciente (13%) de enfermedad cardíaca en pacientes diabéticos con cuartiles superiores de AU en comparación con cuartiles más bajo.[27]

Hay muchos mecanismos potenciales que relacionan el AU a enfermedad cardiovascular; el AU elevado, bajo ciertas condiciones puede promover un estado proinflamatorio, pro oxidativo[28], una respuesta proliferativa en el musculo liso vascular y activación de los macrófagos que promueven la formación de la placa ateromatosa[29] lo cual puede ser revertido por los inhibidores de la xantino-oxidasa como el alopurinol.[30] (Ver figura 4)

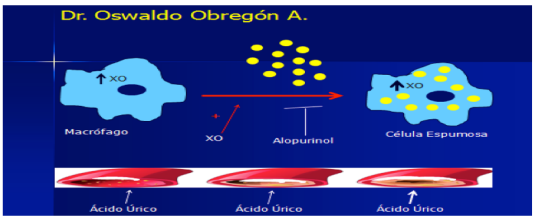


Figura 4. Formación de célula espumosa e inhibición por alopurinol

En este marco, la inserción del AU como variable para la estratificación de riesgo cardiovascular puede ser interesante, por ser un examen de fácil realización y de bajo costo, que puede ser útil en la práctica clínica, especialmente en portadores de SM.[31]

En pacientes diabéticos se ha propuesto tomar la concentración en plasma de AU en 5 mg/dl como un signo de alerta. Los valores óptimos para estos pacientes están entre 3 y 5 mg/dl; se considera entre 5 y 6 mg/dl como estados pro inflamatorios susceptibles de recibir tratamiento con antioxidantes y alopurinol, y mayores de 6 mg/dl deben ser tratados farmacológicamente para minimizar el riego potencial de disfunción endotelial.[16]

CONCLUSIONES

La concentración elevada de AU contribuye al deterioro de la producción de ON y la disfunción endotelial, aumento de la rigidez arterial, activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulación del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria. Todo esto promueve las anormalidades asociadas en la función cardíaca y renal. La dieta alta en fructosa es un determinante para la hiperuricemia y puede ser un contribuyente a la epidemia de SM, DM2, complicaciones micro y macrovasculares de la DM2, hipertensión, enfermedad cardiovascular y renal.

Las recomendaciones dietéticas tradicionales para la hiperuricemia contemplan la restricción de purinas, pero una mayor ingesta de carbohidratos refinados (especialmente fructosa) y grasa satu-

radas se asocia con un mayor riesgo de resistencia a la insulina. Así como se ha demostrado que las concen¬traciones séricas de AU son un potencial indica¬dor de riesgo de DM2, también está claro que los pacientes diabéticos presentan valores elevados de AU, posiblemente atribuibles a un aumento crónico del estrés oxidativo generado por la hiperuricemia.

Los valores elevados de AU pueden ser útiles como indicadores precoces de disfunción endotelial. Debe instaurarse tratamiento nutricional y farmacológico a todo sujeto con AU mayor de 6 mg/dl y deben ser objeto de un seguimiento periódico los pacientes diabéticos con valores de AU entre 5 y 6 mg/dl por su potencial iniciación de disfunción endotelial y otras complicaciones.

REFERENCIAS

1. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands E, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care 2008; 31:361-362.

2. Sui X, Church T, Meriwether R, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. Metabolism 2008;57:845-852

3. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hiperuricemia. Am J Med.2007; 120:442-447.

4. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. J Am Soc Nephrol 2010; 21:1543-.

5. Johnson RJ, Sánchez-Lozada LG, Nakagawa T. The effect of fructose on renal biology and disease. J Am Soc Nephrol 2010; 12:2036-9.

6. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, Manitius J, Sanchez-Lozada LG, Feig DI, et al. Hypothesis: Could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? Endocr Rev. 2009; 30:96-116.

7. Y. Sautin, T. Nakagawa, S. Zharikov and R.J. Johnson, Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress, Am J Physiol Cell Physiol 293 (2007), C584–C596

8. U.M. Khosla, S. Zharikov, J.L. Finch, T. Nakagawa, C. Roncal,W.Mu, et al., Hyperuricemia induces endothelial dysfunction, Kidney Int 67 (2005), 1739–1742.

9. Sanguinetti SM, Batthyany C., Trostchansky A., Botti H., López GI, Wikinsky RL, Rubbo H., Schreier LE. Nitric oxide inhibits prooxidant actions of uric acid during copper mediated LDL oxidation. Arch. Biochem Biophys 2004; 423: 302-308

10. Bedir A., Topbas M.,Tanyeri F., Alvur M., Arik N. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentration in humans. Jpn Heart J. 2009; 44: 527-236.

11. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. Hypertension 2002;40:355-60.

12. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? Atherosclerosis. 2000; 148 (1): 131-9.
13. Barbosa M, Brandão A, Pozzan R Magalhães M Campos, et al. Asociación entre Ácido Úrico y Variables de Riesgo Cardiovascular en una Población No Hospitalaria. Arq Bras Cardiol 2011; 96(3):212-218.

14. Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrate multiple reactions,free radical formation and amplification of lipid oxidation. Arch Biochem Biophys.1999; 372: 285-294.

15. Rosa F, Leal E, Romero E, Uzcátegui M. Ácido úrico: componente del riesgo cardiovascular en el Síndrome Metabólico. . VITAE Academia Biomédica Digiltal. Universidad Central de Venezuela 2006;27: 1-9

16. Contreras F, Lares M, Magaldi L. y Velasco M. Uric acid: Diabetes and Hypertension. Diabetes Internacional. Volumen II. N° 4. Año 2010

17. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? Diabetes. 2003; 52:1-8.

18. Akifumi Kushiyama, Kentaro Tanaka, Shigeko Hara, Shoji Kawazu. Linking Uric Acid Metabolism to Diabetic Complications. World J Diabetes 2014 December 15; 5(6): 787-790

19. Kiani J, Habibi Z, Tajziehchi A, Moghimbeigi A, Dehghan A, Azizkhani H. Association between serum uric acid level and diabetic peripheral neuropathy (A case control study).Caspian J Intern Med 2014; 5: 17-21 [PMID: 24490008

20. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, Demetriou M, Papazoglou D, Gioka T, Maltezos E. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. Angiology 2011; 62: 291-295 [PMID: 21306998 DOI: 10.1177/0003319710394164]

21. Anan F, Masaki T, Ito Y, Eto T, Umeno Y, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Diabetic retinopathy is associated with visceral fat accumulation in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. Metabolism 2010; 59: 314-319 [PMID: 20004426

22. Xia J, Wang Z, Zhang F. Association between Related Purine Metabolites and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. Int J Endocrinol 2014; 2014: 651050 [PMID: 24688543DOI: 10.1155/2014/651050]

23. Lee JJ, Yang IH, Kuo HK, Chung MS, Chen YJ, Chen CH, Liu RT. Serum uric acid concentration is associated with worsening in severity of diabetic retinopathy among type 2 diabetic patients in Taiwan-A 3-year prospective study. Diabetes Res Clin Pract 2014; Epub ahead of print [PMID: 25108898 DOI: 10.1016/j.diabres.2014.07.027]

24. Krizova L, Kalousova M, Kubena A, Benakova H, Zima T, Kovarik Z, Kalvoda J, Kalvodova B. Increased uric acid and glucose concentrations in vitreous and serum of patients with diabetic macular oedema. Ophthalmic Res 2011; 46: 73-79 [PMID: 21242702 DOI: 10.1159/000322994]
25. Tanaka K, Hara S, Hattori M, Sakai K, Onishi Y, Yoshida Y, Kawazu S, Kushiyama A. Role of elevated serum uric acid levels at the onset of overt nephropathy in the risk for renal function decline in patients with type 2 diabetes. JDI 2014 [DOI: 10.1111/jdi.12243]

26. Ye X, Cao Y, Gao F, Yang Q, Zhang Q, Fu X, Li J, Xue Y. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes. J Diabetes 2014; 6: 42-47 [PMID: 23909978 DOI: 10.1111/1753-0407.12079]

27. Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, et al. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. Atherosclerosis 2008;197:159–63. [PubMed: 17416371]

28. Moriarity JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Epidemiol 2000;10:136–43. [PubMed: 10813506]

29. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. PLoS Med 2005;2:e76. [PubMed: 15783260]

30. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. J Am Soc Nephrol 2005; 16:3553–62. [PubMed: 16251237]

31. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, 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. [PubMed: 12743010]

32. Yamamoto Y, Ogino K, Igawa G, et al. Allopurinol reduces neointimal hyperplasia in the carotid artery ligation model in spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 2006; 29:915–21. [PubMed: 17345792]

33. J. Ildefonzo Arocha Rodulfo, Pablo Amair M., Luz Marina Navarrete, Doris López, Félix Amarista, José Straga. Avances Cadriol 2014;34(3):239-251

CAPÍTULO 5

ÁCIDO ÚRICO Y ATEROSCLEROSIS

Dr. Alberto José García-Gonzalez, Dra. María Isabel Ramos, Dr. Iván Soltero

INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) son la principal causa de muerte en el mundo[1]. Estas fueron la causa del 65% de todas las muertes a nivel mundial, 77% en las Américas, 62% en Venezuela y representan el 43% de la carga de enfermedad global[2-7]. Se estima que la mortalidad por ECNT para 2020 sea de 44 millones y para 2030 representen el 69% de la mortalidad total global.[8, 9]

La principal causa de muerte por ECNT fueron las Enfermedades Cardiovasculares (ECV), seguida del cáncer, la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y la Diabetes Mellitus (DM)[3, 4, 9]. En los países de bajos y medianos ingresos el 90% de la mortalidad global es causada por EPOC y más del 80% se atribuye a ECV y DM[2, 10].

A pesar del descenso en la mortalidad por ECV observado en países con Producto Interno Bruto (PIB) elevado[12-15], esta continúa siendo la primera causa de muerte y discapacidad en la gran mayoría de las naciones del mundo[1,7,10,13-18]. La prevalencia e incidencia de mortalidad por ECV en países con PIB mediano o bajo se duplican en comparación con aquellos con PIB elevado[11], lo cual evidencia la relación entre pobreza y ECV[4, 5]. En Venezuela para 2011 la mortalidad atribuible a ECV fue de 43.444 lo que representó el 50% de la mortalidad por ECNT y el 30% de la mortalidad general[4].

Las ECV se clasifican en: Enfermedad Arterial Coronaria (EAC), Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), Enfermedad Vascular Periférica (EVP), Trombosis Venosa Profunda (TVP), Embolismo Pulmonar (EP), Enfermedad Cardiaca Reumática (ECR) y Cardiopatías Con-

génitas (CC)[16]. El Infarto del Miocardio (IM) y el EVC representan las causas agudas más frecuentes de mortalidad y morbilidad por ECV[1-4,7,15,16].

CONSIDERACIONES GENERALES DE ATEROSCLEROSIS

El principal mecanismo patogénico de las ECV es la trombosis a consecuencia de una placa ateromatosa complicada[19-23]. La formación de un ateroma conlleva al endurecimiento de la pared vascular arterial[24], la cual inicia con una disfunción endotelial que facilita la acumulación progresiva de lípidos en la íntima arterial, con proliferación y crecimiento de células musculares lisas[25], que pueden progresar a necrosis, calcificación, ulceración y ruptura de la placa[26-28].

En la historia natural de la aterosclerosis ocurre una inadecuada regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos[29-34], así como de las propiedades biomecánicas y reológicas del flujo sanguíneo, que contribuyen al desarrollo de una respuesta inflamatoria, local y sistémica[35-39]. El proceso aterosclerótico es gradual, inicia en el periodo fetal y progresa hasta la edad adulta; se asocia con la presencia de factores de riesgo clásicos y emergentes, los cuales pueden agruparse en modificables y no modificables[40-45.]

Los factores de riesgo para la ECV de base aterosclerótica pueden clasificarse en:

• Asociados al comportamiento: tabaquismo, sedentarismo, alcoholismo y mal nutrición.

• Metabólicos: Hipertensión Arterial (HTA), hiperglicemia, resistencia a insulina, DM, dislipidemias, sobrepeso y obesidad.

• Otros factores: ingreso económico, nivel de instrucción, edad, sexo, antecedentes familiares, estrés, depresión, homocisteinemia, niveles séricos de zinc, hierro y vitamina A[2,16].

El carácter multifactorial de la aterosclerosis ha permitido establecer herramientas para[46, 47]:

• Evaluar el riesgo de ECV [48].

• Determinar el riesgo temprano de ruptura de la placa aterosclerótica [49-51].

• Establecer el perfil genético y epigenético asociado a riesgo cardiometabólico y ECV [52-58].

• Desarrollar estrategias de prevención primaria y secundaria desde etapas tempranas de la vida, las cuales contemplan lineamientos para el manejo nutricional, conductual y farmacológico[12,59,60].

A pesar de la implementación de estas herramientas, la reducción de la mortalidad por ECV en países con PIB elevado oscila entre 30% y 80%, por lo cual se plantea la necesidad de establecer el valor diagnóstico y pronóstico de parámetros bioquímicos que permitan una estratificación del riesgo para enfermedad ECV con un alto nivel de robustez soportado en solidos índices de estándares de control de calidad (valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad) [9-11,60].

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE ÁCIDO ÚRICO Y ATEROSCLEROSIS

En los últimos 50 años, la revalorización del rol patológico de la uricemia en los humanos ha permitido establecer al incremento de la misma como un marcador de riesgo para ECV. Sin embargo, su consideración como factor de riesgo independiente para la patogenia de la ECV de base aterosclerótica es motivo de debate, aun cuando la creciente evidencia tanto epidemiológica como experimental así lo soporta [61,62].

El carácter aterogénico del aumento de la uricemia ha sido evidenciado en estudios epidemiológicos en los cuales la estratificación de la población por niveles ascendentes de uricemia muestra un incremento en el perfil proaterogénico de los valores de parámetros establecidos como factores de riesgo para aterosclerosis, y de presencia y severidad de aterosclerosis subclínica (tabla 1), los cuales guardan una correlación positiva con la edad y el índice de masa corporal; tienden a ser más elevados en hombres con

respecto a las mujeres, y en ambos sexos el incremento en 1 mg/dl de la uricemia se asocia con elevación en los valores de CT, IMC, TG y de la incidencia de obesidad e hiperlipidemia [63-72].

Tabla 1. Perfil aterogénico de la población estratificada por niveles ascendentes de uricemia

- Aumento de la incidencia y prevalencia de tabaquismo.
- Aumento de la incidencia y prevalencia de alcoholismo.
- Aumento de la incidencia y prevalencia de diabetes.
- Aumento de la incidencia y prevalencia de obesidad.
- Aumento de los valores de presión arterial sistólica diastólica.
- Aumento de la circunferencia abdominal.
- Aumento del índice de masa corporal.
- Aumento de en la colesterolemia total (Colesterol Total)
- Disminución de la colesterolemia asociada a lipoproteínas de alta densidad (Colesterol-HDL).
- Aumento en la colesterolemia no asociada a lipoproteínas de alta densidad (Colesterol-no HDL).
- Aumento en la colesterolemia asociada a lipoproteínas de baja densidad (Colesterol-LDL).
- Aumento de la trigliceridemia.
- Aumento en los niveles de apoliproteina B
- Aumento en los niveles de LDL oxidada
- Aumento en el grosor de la capa intima-media de la carótida (CIMT)
- Aumento de la concentración de calcio intracoronario
- Aumento del contenido de lípidos en placas coronarias

Es creciente la evidencia en la cual se muestra que el incremento en la uricemia se relaciona de manera independiente con el aumento de la morbilidad y mortalidad por enfermedad vascular de base aterosclerótica, tales como hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria (angor pectoris, infarto del miocardio), enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica, hipertensión arterial pulmonar, con un incremento en el riesgo global para la mortalidad por enfermedad cardiovascular que alcanza hasta un 12% por cada 1 mg/dl que incremente la uricemia a partir de 4 mg/dl[61].

MECANISMOS BIOQUÍMICOS QUE MEDIAN LA ATEROGÉNESIS ASOCIADA A ÁCIDO ÚRICO

El análisis de la evidencia publicada muestra y permite postular que la aterogenicidad del AU guarda relación con la modulación que el incremento sostenido de su concentración intracelular ejerce sobre la actividad de las enzimas Xantino Oxido-Reductasa endotelial (XOR), la Nicotinamida Adenina-Dinucleotido Fostato Oxidase (NADPH, por sus siglas en ingles), Oxido Nítrico Sintasa (NOS) y la L-arginasa, las cuales juegan un papel fisiológico fundamental en las rutas de señalización que median la inflamación, la regulación de la producción de Óxido Nítrico (NO) y la función vascular. La desregulación de las actividad de estas enzimas se asocia con alteraciones en la función vascular de sus actividades y enfermedad cardiovascular[73,74]. El incremento de la concentración de AU intracelular (AUi) por activación de la XOR produce activación de la NADPH oxidasa y viceversa, la activación de la NADPH oxidasa induce aumento de la actividad de XOR que produce aumento de la concentración AUi. Esta ciclicidad conduce a un aumento del estado oxidante de la célula por el incremento en la generación radicales libres derivados directamente del AU o a partir de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO), las cuales producen disfunción endotelial, hipoxia, aumento en los niveles de oxidación de lipoproteínas de baja densidad, adipogénesis, activación de miocitos y alteraciones de las membranas plasmática, sarcolémica y mitocondrial, eventos que se traducen en disminución de las condiciones tromborresistentes y vasodilatadoras, aumento de las protrombóticas, vasoconstrictoras, proinflamatorias

y proliferantes del endotelio vascular, cuyo resultado es el desarrollo de aterosclerosis (Figura 1)[75].

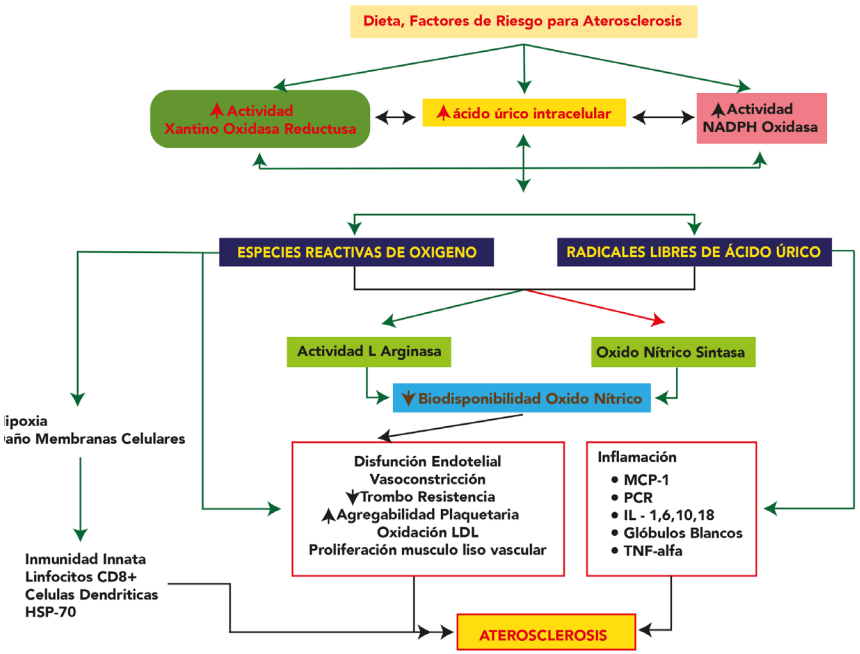


Figura 1. Papel del Ácido Úrico en la patogenicidad de la aterosclerosis

La disfunción endotelial por el aumento del AUi puede ser explicada por la reducción de la biodisponibilidad del Óxido Nítrico (NO), consecuencia del mayor consumo de NO para amortiguar el aumento de ERO y de la disminución en su síntesis por reducción de la fosforilación de la NOS endotelial (eNOS) y de la unión entre Calmodulina y eNOS, inhibición de la actividad de la NOS inducible (iNOS) por la activación de la enzima L-arginasa y disminución intracelular de la concentración de L-arginina, por bloqueo en los mecanismos de influjo celular y aumento en la degradación por activación de la enzima arginasa[76-79]. En humanos, el tratamiento con inhibidores de la xantina oxidasa ha mostrado mejorar la disfunción endotelial atribuible al incremento de la uricemia [61].

Además de la reducción en la vasodilatación dependiente del endotelio por la disminución de NO, el incremento de AUi induce la activación de la proteína kinasa activada por mitógenos (p38), la kinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y los factores de activación NFkB y APO.1, lo cual conduce a vasoconstricción mediada por tromboxano, endotelina-1, angiotensina II y el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF -por sus siglas en ingles-). [61]

El incremento del AUi induce inflamación de manera directa o mediante la inducción de estrés oxidativo, al estimular quimiocinas tales como la Proteína-1 Quimioatrayente de Monocitos (MCP-1 – siglas en inglés-) y marcadores de inflamación, tales como aumento en el contaje de glóbulos blancos y estimulación en la síntesis de proteína C reactiva, Factor de Necrosis Tumoral alfa (FNT-α) e interleucinas IL-1,IL-6,IL-10, IL-18[80-84]. El daño de las membranas plasmáticas sarcolémica y mitocondrial, y la hipoxia producto del estrés oxidativo y el incremento del tono vasoconstrictor, en conjunto con la mayor condición de trombogénesis, condicionan un ambiente tisular isquémico en el cual aumenta la tasa de muerte celular con un aumento en la liberación de AU al espacio extracelular estimulando la respuesta inmune innata por activación de linfocitos TCD8+ y células dendríticas[85]. (Ver figura 2)

Un aspecto a señalar es que la inducción de la expresión de la proteína de choque térmico 70 (hsp-70), una proteína relacionada con inflamación local y apoptosis puede ser bloqueada por alopurinol[61].

Las consideraciones antes señaladas sugieren que el AU juego en papel fundamental en la patogenicidad de la aterosclerosis. La cual ha mostrado ser susceptible al tratamiento con alopurinol[86-90].

CONCLUSIÓN

La creciente evidencia muestra la importancia del AU en la patogenicidad de la aterosclerosis, lo cual amerita una mayor consideración del monitoreo de la uricemia mayor de 4 mg/dl (238 µM/L),

con especial interés en aquellos sujetos obesos que presenten factores de riesgo cardiovascular, independientemente de la edad.

El control a largo plazo de la uricemia con inhibidores de la XOR tipo alopurinol ha mostrado disminuir parámetros asociados a inflamación, disfunción endotelial y estrés oxidativo. Sin embargo, se requieren de más estudios clínicos que permitan definir el carácter del AU en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular de base aterosclerótica.

REFERENCIAS

1. World Health Organization.. World health statistics 2014. Geneva, WHO 2014.: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112738/1/9789240692671_eng.pdf?ua=1.

2. World Health Organization. 2010. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, World Health Organization (WHO). http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf.

3. Panamerican Health Organization. Premature NCD deaths. 2010. OPS. http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5542&Itemid=2391&lang=es.

4. Ministerios del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2011. Caracas, 2014. MPPS. http://www.mpps.gob.ve/index.php?option=com_phocadownload&view=category&id=11:anuarios-de-mortalidad.

5. Strong K., Mathers C., Leeder S., Beaglehole R. Preventing chronic diseases: how many lives can we save? Lancet. 2005;.366(9496):1578–1582. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67341-2. [14 septiembre de 2014].

6. Alwan A., Maclean D., Riley L., d'Espaignet E., Mathers C., Stevens G., et al.. Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. The Lancet, 2012; 380:1861–1868. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61853-3

7. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., et al.. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet; 2012;380:2095-2128. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0.

8. World Health Organization. The Global Burden of Disease 2004 Update. Geneva, World Health Organization. 2008. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pd?ua=1.

9. Mathers C., Loncar D.. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoSMed 2006;3: e442. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442.

10. Lopez A., Mathers C., Ezzati M., Jamison D., Murray C.. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet; 2006;367:1747–1757. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68770-9.

11. Gersh B., Sliwa K., Mayosi B., Yusuf S.. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. EurHeart J. 2010; 6:642-648. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq030.

12. O'Flaherty M., Buchan I., Capewell S.. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? Heart 2013;99:159-162. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302300.

13. European Society Cardiology. European Cardiovascular Disease Statistics 2012; European Society Cardiology 2012. Disponible en: http://www.escardio.org/about/documents/eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.

14. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. NHLBI fact book, fiscal year 2012.. National Institutes of Health National Heart, Lung and Blood Institute. 2013. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/about/factbook/FactBook2012.pdf.

15. Panamerican Health Organization.. Mortality and Causes of Death. Panamerican Health Organization 2011. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3158&Itemid=2391&lang=en.

16. Mendis S., Puska P., Norrving B.. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, World Health Organization. 2011. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.

17. Murray C., Vos T., Lozano R., Naghavi M., Flaxman A., Michaud C., et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet; 2012;380:2197-2223. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61689-4.

18. Wang H., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K., Rajaratnam J., Marcus J., Levin-Rector A., et al.. Age-specific and sex-specificmortality in 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet; 2012;380: 2071-2094. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61719-X.. .

19. Ahmed B.. New insights into the pathophysiology, classification, and diagnosis of coronary microvascular dysfunction. CoronArteryDis. 2014;25:439-449. Disponible en: http://dx.doi.org/0.1097/MCA.0000000000000119. .

20. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. N Engl J Med. 2013;368:2004-2013. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1216063.

21. Ogata J., Yamanishi H., Ishibashi-Ueda H.. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. Neuropathol Appl Neurobiol. 2011;1:40-55. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01141.x.

22. Sayols-Baixeras S., Lluís-Ganella C., Lucas G., Elosua R.. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. ApplClinGenet. 2014;7:15-32. Disponible en: http://dx.doi.org/10.2147/TACG.S35301.

23. Falk E., Nakano M., Bentzon J., Finn A., Virmani R.. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. EurHeart J. 2013;34:719-728. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs411

24. Suarez C.. Aterosclerosis: ¿Enfermedad arterial universal o generalizada? Causas de la selectividad de las lesiones en sistemas arteriales. En; I. Soltero, J. Davignon, V. Brown. Aterosclerosis al Dia VII. Asociación. Venezolana de Aterosclerosis – AVA afiliada a la Internacional Atherosclerosis Society, Caracas. 2009, pp. 55-84.

25. Ross R.. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993; 362:801-809.

26. Bentzon J., Otsuka F., Virmani R., Falk E.. Mechanisms of plaque formation and rupture. Circ Res. 2014;114:1852-1866. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721.

27. Sakakura K., Nakano M., Otsuka F., Ladich E., Kolodgie F., Virmani R.. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. Heart Lung Circ. 2013;22:399-411. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.hlc.2013.03.001.

28. Stone G., Maehara A., Lansky A., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G., et al.. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med. 2011;364:226–235. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002358.

29. Dessí M., Noce A., Bertucci P., Manca di Villahermosa S., Zenobi R., et al. Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids. ISRN Inflamm. 2013:191823. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2013/191823.

30. Chan D., Barrett P., Watts G.. The metabolic and pharmacologic ba-

ses for treating atherogenicdyslipidaemia. BestPract Res ClinEndocrinol-Metab. 2014;28(3):369-85. doi:. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.001.

31. Camejo G., Rodriguez-Lee M.. Efectos Aterogénicos de los ácidos grasos sobre la pared arterial. En Aterosclerosis al Dia VII. Multiautor, Ed. I.Soltero, I. Davignon J, Brown V, Caracas. Asociacion Venezolana de Aterosclerosis – AVA afiliada a la Internacional Atherosclerosis Society. VII. 2009.pp 273-289.

32. Srinivasan M., Kamath P., Manjrekar P., Unnikrishnan B., Ullal A., Kotekar M., et al.. Correlation of severity of coronary artery disease with insulin resistance. N Am J MedSci 2013;5:611-614. http://dx.doi.org/10.4103/1947-2714.120799.

33. Gast K., Smit J., den Heijer M., Middeldorp S., Rippe R., le Cessie S., et al.. Abdominal adiposity largely explains associations between insulin resistance, hyperglycemia and subclinical atherosclerosis: The NEO study. Atherosclerosis 2013;229:423-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.05.021. .

34. Syed S., Zaman H., Vethakkan S., Wan Ahmad W.. Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. Int J Endocrinol. 2013;2:698567. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2013/698567.

35. Seneviratne A., Hulsmans M., Holvoet P., Monaco C.. Biomechanical factors and macrophages in plaque stability. Cardiovasc Res. 2013;99:284-293. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvt097..

36. Gimbrone M., García G.. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. CardiovascPathol. 2013;22:9-15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2012.06.006.

37. Madjid M., Fatemi O.. Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. Tex Heart Inst J. 2013;40:17-29.

38. Libby P., Tabas I., Fredman G.,. Fisher E.A. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. Circ Res. 2014;114:1867-1879.: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302699.

39. Hansson G., Hermansson A.. The immune system in atherosclerosis. NatImmunol. 2011;3:204-212. http://www.nature.com/ni/journal/v12/n3/full/ni.2001.html.

40. Napoli C., D'Armiento F., Mancini F., Postiglione A., Witztum J., Palumbo G., et al.. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest. 1997;100:2680-2690. Disponible en http://dx.doi.

org/10.1172/JCI119813.

41. Mendis S., Nordet P., Fernández J., Sternby N.. For the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Research Group. Atherosclerosis in children and young adults: An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985–1995). Prevention and Control. 2005;1:3-15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.precon.2005.02.010..

42. Zieske A., Malcom G., Strong J. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. Pediatr Pathol Mol Med. 2002;21:213-237.

43. Mahmood S., Levy D., Vasan R., Wang T. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet, 2014;383:999-1008. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61752-3. .

44. Yeboah J., McClelland R., Polonsky T., Burke G., Sibley C., O'Leary D., et al.. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. JAMA. 2012;308:788-795. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.9624.

45. World Health Organization. Risk Factors. Geneva, World Health Organization 2002.. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_03_risk_factors.pdf.

46. Singh R., Mengi S., Xu Y., Arneja A., Dhalla N.. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp Clin Cardiol. 2002;7:40-53. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2716189/pdf/ecc07040.pdf

47. Mozaffarian D., Wilson P., Kannel W.. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease. Circulation. 2008;117:3031-3038.

48. Lloyd-Jones D. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. Circulation. 2010;121:1768-1777.

49. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S., Litovsky S., Rumberger J., et al.. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation. 2003;108:1664-1672.

50. Naghavi M., Libby P., Falk E., Casscells S., Litovsky S., Rumberger J., et al.. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. Circulation. 2003;108:1672-1678.

51. Finn A., Nakano M., Narula J., Kolodgie F., Virmani R.. Concept of vulnerable/

unstable plaque. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010;30:1282-1292.

52 Whitfield J.. Genetic Insights into Cardiometabolic Risk Factors. Clin Biochem Rev. 2014;35:15-36.

53. Ioannidis J.. Prediction of cardiovascular disease outcomes and established cardiovascular risk factors by genome-wide association markers. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:7-15.

54. Bis J., Kavousi M., Franceschini N., Isaacs A., Abecasis G., Schminke U., et Al.. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. Nat Genet. 2011;43: 940-947.

55. Psaty B., O'Donnell C., Gudnason V., Lunetta K., Folsom A., Rotter J., et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of prospective meta-analyses of genome-wide association studies from 5 cohorts. Circ Cardiovasc Genet. 2009;2:73-80.

56. Udali S., Guarini P., Moruzzi S., Choi S., Friso S.. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. Mol Aspects Med. 2013;34:883-901.

57. Milagro F., Mansego M., De Miguel C., Martínez J.. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. Mol Aspects Med. 2013;34:782-812.

58. Ordovás J., Smith C.. Epigenetics and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. 2010;7:510-519.

59. Capewell S., O'Flaherty M.. Can dietary changes rapidly decrease cardiovascular mortality rates?. Eur Heart J. 2011;32: 1187-1189.

60. Nabel E., Braunwald E.. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med. 2012;366:54-63.

61. Biscaglia S, Ceconi C, Malagù M, Pavasini R, Ferrari R.. Uric acid and coronary artery disease: An elusive link deserving further attention. Int J Cardiol. 2015;8. S0167-5273(15)30315-6. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.086.

62. Arocha Rodulfo JI, Amair P, Navarrete LM, López D, Amarista F, Straga J. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. Avances Cardiol 2014;34(3):239-251

63. Chen Y, Xu B, Sun W, Sun J, Wang T, Xu Y, Xu M, Lu J, Li X, Bi Y, Wang W, Ning G.. Impact of the Serum Uric Acid Level on Subclinical Atherosclerosis in Middle-aged and Elderly Chinese. J Atheroscler Thromb. 2015;26;22(8):823-32. http://dx.doi.org/10.5551/jat.26260.

64. Borghi C, Cosentino ER, Rinaldi ER, Cicero AF.. Uricaemia and ejection

fraction in elderly heart failure outpatients. Eur J Clin Invest. 2014;44(6):573-8. http://dx.doi.org/10.10.1111/eci.12273.

65. Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C; Brisighella Heart Study group.. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. J Hypertens. 2014;32(1):57-64. http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328365b916.

66. Cicero AF, Rosticci M, Parini A, Baronio C, D'Addato S, Borghi C.. Serum uric acid is inversely proportional to estimated stroke volume and cardiac output in a large sample of pharmacologically untreated subjects: data from the Brisighella Heart Study. Intern Emerg Med. 2014;9(6):655-60. http://dx.doi.org/10.1007/s11739-013-1016-9.

67. Li Y, Chen S, Shao X, Guo J, Liu X, Liu A, Zhang Y, Wang H, Li B, Deng K, Liu Q, Holthöfer H, Zou H.. Association of uric acid with metabolic syndrome in men, premenopausal women and postmenopausal women. Int J Environ Res Public Health. 2014;10;11(3):2899-910. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph110302899.

68. Miranda JA, Almeida GG, Martins RI, Cunha MB, Belo VA, Santos JE, Mourão-Júnior CA, Lanna CM.. The role of uric acid in the insulin resistance, in children and adolescents with obesity. Rev Paul Pediatr.1. 2015 pii: S0103-0582(15)00088-X. http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2015.03.009.

69. Duan Y, Liang W, Zhu L, Zhang T, Wang L, Nie Z, Chen Y, He L, Jin Y, Yao Y.. Association between serum uric acid levels and obesity among university students (China). Nutr Hosp. 2015;1;31(6):2407-11. Disponible en http://dx.doi.org/10.3305/nh.2015.31.6.8734.

70. Cicero AF, Rosticci M, Cagnati M, Urso R, Scapagnini G, Morbini M, Grandi E, D'Addato S, Borghi C; Brisighella Heart Study Group.. Serum uric acid and markers of low-density lipoprotein oxidation in nonsmoking healthy subjects: data from the Brisighella Heart Study. Pol Arch Med Wewn. 2014;124(12):661-668.

71. Hernández JL, Nan D, Martínez J, Pariente E, Sierra I, González-Macías J, Olmos JM.. Serum uric acid is associated with quantitative ultrasound parameters in men: data from the Camargo cohort. Osteoporos Int.; 2015;26:1989-95.Disponible en http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3083-4.

72. Ruíz-Hernández N, Espinoza-Zavala M, González JC, Leal-Herrera U, Reigosa-Yaniz A. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies according uric acid levels in overweight women. Arch Cardiol Mex. 2011;81:188-96.

73. Battelli MG, Polito L, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress. Atherosclerosis. 2014;237(2):562-7. Disponible en http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.006

74. Cantu-Medellin N, Kelley EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation. Redox Biol. 2013;1:353-8. Disponible en http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2013.05.002

75. Stellato D, Morrone LF, Di Giorgio C. Uric acid: a starring role in the intricate scenario of metabolic syndrome with cardiorenal damage? Intern Emerg Med 2012 7(1):5–8

76. Park JH, Jin YM, Hwang S, Cho DH, Kang DH, Jo I. 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. http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2013.04.003.

77. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, Hien TT, Kang KW, Kim KC, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. FASEB J. 2014;28(7):3197-204. http://dx.doi.org/10.1096/fj.13-247148.

78. Uslu S, Ozcelik E, Kebapci N, Temel HE, Demirci F, Ergun B, Demirustu C. Effects of serum uric acid levels on the arginase pathway in women with metabolic syndrome. Ir J Med Sci. 2015 Aug 2. . http://dx.doi.org/10.1007/s11845-015-1347-9

79. Papežíková I, Pekarová M, Kolářová H, Klinke A, Lau D, Baldus S, Lojek A, Kubala L. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production. Free Radic Res. 2013;47(2):82-8. http://dx.doi.org/10.3109/10715762.2012.747677

80. Zapolski T1, Waciński P, Kondracki B, Rychta E, Buraczyńska MJ, Wysokiński A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. Kardiol Pol. 2011;69(4):319-26.

81. Ruggiero C1, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, Lauretani F, Bandinelli S, Senin U, Ferrucci L. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J. 2006;10:1174-81. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi879.

82. Martinez-Hervas S, Real JT, Ivorra C, Priego A, Chaves FJ, Pallardo FV, Viña JR, Redon J, Carmena R, Ascaso JF. Increased plasma xanthine oxidase activity is related to nuclear factor kappa beta activation and inflammatory markers in familial combined hyperlipidemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2010;20(10):734-9. http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2009.06.003.

83. Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, Jiang L. Changes in toll-like receptor (TLR)4-NF□B-IL1□ signaling in male gout patients might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. Rheumatol Int. 2014;34(2):213-20. http://dx.doi.org/10.1007/s00296-013-2856-3.

84 Wijnands JM, Boonen A, Dagnelie PC, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ2, Ferreira I, et al . The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: the CODAM study. Rheumatology (Oxford). 2014;53(11):2053-62. http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keu239.

85. Y. Shi, J.E. Evans, K.L. Rock, Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells, Nature. 2003 ;425(6957):516-21.

86. Bäck M, Hansson GK. . Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2015;12(4):199-211. http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2015.5.

87. Dogan A, Yarlioglues M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. Blood Press. 2011;20(3):182-7. http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2010.538977.

88. Liu P, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. The Effects of Allopurinol on the Carotid Intima-media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes and Asymptomatic Hyperuricemia: A Three-year Randomized Parallel-controlled Study. Intern Med. 2015;54(17):2129-37. http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4310

89. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, Vizioli L, Muscari A. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. J Cardiol. 2012;59(3):235-42 http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.01.013

90. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, Dawson J. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. Heart. 2014;100(14):1085-92. http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305683.

CAPÍTULO 6

ÁCIDO ÚRICO EN EL ESPECTRO REUMATOLÓGICO

Dr. Julio Duque

En la actualidad se ha identificado al Ácido Úrico (AU) como un adyuvante endógeno que impulsa la respuesta inmune en ausencia de la estimulación microbiana. Se ha demostrado que los cristales de AU son capaces de desencadenar la inflamación mediada por la interleucina 1β a través de la activación de la proteína receptora NOD (Nucleotide Binding Oligomerization domain containing Protein) y de otros actores inmunológicos como se verá más adelante, de allí la importancia de comprender el fenómeno de cristalización del AU para dar paso a los cristales de monourato sódico.[1]

CRISTALIZACIÓN DEL ÁCIDO ÚRICO

El proceso fisicoquímico general de cristalización del AU se asemeja a la formación de otros cristales y se cree que depende de la concentración de este y de alteraciones en la solubilidad; este proceso es conocido como nucleación y consiste en una nueva precipitación de microcristales[1].

Existen dos formas de nucleación: primaria y secundaria. La nucleación primaria ocurre en ausencia de cristales preformados y la secundaria sucede en presencia de cristales preexistentes; esto puede ocurrir en forma homogénea (formación del cristal en la ausencia de una superficie exterior o de contacto) o heterogénea (cuando una superficie exterior sirve de contacto o nido para la cristalización). La nucleación secundaria en conjunto con la formación heterogénea puede llevar a niveles de saturación más bajos que con la homogénea, lo cual explica que la concentración de AU no es factor dependiente para la cristalización de MSU[1].

Una vez que el núcleo de cristales de urato alcanza un tamaño crítico y su estructura primitiva se estabiliza, el crecimiento se produce con mayor rapidez en los extremos longitudinales del cristal. Esta

predisposición a crecer en forma longitudinal sobre la latitudinal (propiedad no compartida universalmente por otros cristales) da al cristal de MSU su característica forma alargada y estrecha.[1]

La alteración del pH también parece facilitar la cristalización de MSU; algunos modelos in vitro e in vivo han demostrado que el pH afecta directamente la nucleación de cristales, y aunque el mecanismo todavía no se conoce bien, parece ser independiente de los niveles de solubilidad del MSU. Además, se relaciona cada vez más al aumento de las concentraciones de iones de calcio gracias a un microambiente ácido, lo cual reduce la solubilidad del urato y promueve la nucleación.[2]

ÁCIDO ÚRICO E INFLAMACIÓN

Los cristales de AU están muy relacionados con la activación del complemento tanto en la vía clásica como en la alterna. Datos experimentales han sugerido que la superficie del cristal de AU puede convertir a la proteína de complemento C1 y absorber los fragmentos resultantes lo que conduce a la activación de la vía clásica. La consecuencia de la activación de esta proteína por parte de los cristales de monourato sódico es la formación del complejo de ataque de membrana lo que produce importantes daños locales, mientras que a nivel sistémico la consecuencia está dada por la activación de la proteína C5 del complemento y sus fragmentos como potentes mediadores de quimiotaxis[3].

Los cristales de AU son capaces de activar al inflamosoma, lo cual constituye la base de la inmunidad innata; esta estructura molecular es casi exclusivamente de ubicación intracitoplasmática de neutrófilos y macrófagos, detecta noxas en forma precoz y así inicia la respuesta del huésped ante tal daño[4].

Los inflamosomas son estructuras moleculares responsables de la activación de las caspasas, fundamentalmente de la Caspasa 1, que funcionan como mediadores de la activación y procesamiento proteolítico de las citocinas proinflamatorias, principalmente a la interleucina 1 beta (IL 1ß), interleucina 8 (IL 8) e interleucina dieciocho (IL-18), las cuales son responsables de amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria, lo que propicia daño tisular, respuesta de autoinmunidad y actualmente se relaciona a enfermedad autoinflamatoria[4].

La consecuencia final de la activación del inflamosoma es el procesamiento de pro-ILβ a la forma madura de IL-1β, citocina proinflamatoria de efectos pleiotrópicos, con un papel fundamental en la aparición de enfermedades reumáticas como la Artritis Idiopática Juvenil, la enfermedad de Still del Adulto y la Gota. Otros de los efectos de la sobreproducción de IL-1β son: fiebre, estimulación de médula ósea y estimulación endotelial[4].

ÁCIDO ÚRICO EN GOTA

La sinovitis neutrofílica es la consecuencia de un ataque agudo de gota. La fagocitosis masiva que se lleva a cabo en la membrana sinovial activa al inflamosoma en forma directa e indirecta, esta última mediante la generación de radicales libres de oxígeno, entre ellos anión superóxido y peróxido de hidrógeno, a través de la activación de NADPH oxidasas, con la consecuente liberación de citoquinas inflamatorias como IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa, las cuales favorecen la expresión de moléculas de adhesión endotelial que generan áreas de microinflamación local. Esta microinflamación se generaliza gracias a la vasodilatación de la microcirculación local y a la activación de complementos quimiotácticos como C5a, leucotrieno B4 y factor activador de plaquetas, que llevarán a que las células monocíticas secreten IL-8, la cual juega un rol importante en el reclutamiento de neutrófilos y en la amplificación del proceso inflamatorio. En la actualidad se considera que la actividad de la IL-8 por sí sola es la responsable de un 80% de la actividad quimiotáctica de los neutrófilos en respuesta a los cristales de MSU, lo que sin duda constituye un potencial blanco terapéutico[4,5].

Por otro lado, los cristales de MSU por sí solos son capaces de interactuar directamente con las membranas lipídicas y proteínas, a través de la escisión de la membrana celular y el entrecruzamiento de glicoproteínas de membrana en el fagocito, esta interacción produce una activación de varias vías de transducción de señales, que incluyen la proteína G, fosfolipasa C y D, tirosinas kinasas, proteínas kinasas ERK1/ERK2, entre otras, lo cual amplifica y hasta perpetua la respuesta inflamatoria. En los ataques de gota aguda y crónica el papel de complemento es indudable, estudios expe-

rimentales in vivo e in vitro han demostrado la activación de la vía final común del complemento C5b – 9 o complejo de ataque a membrana, lo cual produce lisis celular e incluso activación de anticuerpos.[4,5]

En la gota crónica con sinovitis de bajo grado y crisis frecuentes (recurrentes o no resolutivas) probablemente el proceso inflamatorio es debido a la liberación continua de mediadores que incluyen a la Interleuquina 1β, en persistencia de cristales de urato monosódico.[6]

TRATAMIENTO DE LA GOTA

CRISIS DE GOTA – GOTA AGUDA

El objetivo principal de la terapia para la gota aguda es el rápido alivio del dolor y la discapacidad causada por una inflamación intensa de las articulaciones. Las opciones para el manejo de las crisis agudas son el uso de Antiinflamatorio No Esteroideo (AINES), colchicina y glucocorticoides.

La elección de la terapia, dosis y la duración del tratamiento debe considerar la presencia de enfermedades coexistentes que impidan el uso seguro de un régimen en particular, así como la gravedad del ataque de gota, la terapia no farmacológica o medidas adyuvantes que incluyen la aplicación de hielo local y reposo de las articulaciones afectadas.[7]

Analgésicos-AINES

El uso de AINES es la terapia de inicio más difundida y aceptada, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática, trastornos hemorrágicos, insuficiencia cardíaca congestiva o alergia. Se pueden asociar con una aumento del riesgo de trombosis y eventos gastrointestinales, por lo cual se puede administrar con un inhibidor de la bomba de protones. Actualmente, los AINES más utilizados son naproxeno, indometacina y celecoxib.[6,7]

Dosis recomendadas: [6,7,8]
- Naproxeno: 375 - 500 mg, vía oral BID durante 3 días. Los siguientes 4 a 7 días o hasta que se resuelva la crisis de gota: 250 - 375 mg vía oral BID.

- Indometacina: 50 mg, vía oral TID durante 3 días, seguido de 25 mg vía oral TID durante 4 - 7 días o hasta que se resuelva la crisis.

- Celecoxib: 200 – 400 mg por vía oral BID durante 5 a 7 días o hasta que se resuelva la crisis de gota. Este fármaco está contraindicado en pacientes con cardiopatías.

Colchicina
La colchicina es un alcaloide que posee poder antiinflamatorio, que no influye en la excreción ni producción de AU de los cristales MSU.[9]

Dosis: 1,8 mg vía oral de inicio, seguido de 0,6 mg vía oral, OD o BID, hasta el fin de la crisis aguda de gota.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 ml/min) no se requiere un ajuste de la dosis En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) se recomienda reducir la dosis a la mitad y/o incrementar los intervalos entre las tomas; está contraindicada en casos de insuficiencia renal grave (depuración < 30 ml/min).[6,7,8]

El uso simultáneo con otros medicamentos que utilizan el citocromo CYP3A4, tales como ciclosporina, claritromicina, ciertos agentes antirretrovirales, antifúngicos y bloqueadores de los canales de calcio, alteran el metabolismo de la colchicina. Su uso está contraindicado durante el embarazo, lactancia e insuficiencia hepática moderada o grave.[6,7]

Glucocorticoides
Se ha demostrado la efectividad de prednisona a dosis de 0,5 mg/kg vía oral OD durante 5 – 7 días o hasta que se resuelva la crisis. La artrocentesis y esteroides intraarticulares como acetónido de

triamcinolona provocan una mejoría rápida en articulaciones grandes.[6,7]
Si la crisis es refractaria al tratamiento inicial, está indicado el empleo de esteroides de depósito intramuscular, tales como, acetónido de triamcinolona 60 mg o metilprednisolona a dosis de 0,5 - 2 mg/kg en dosis única, seguido de prednisona vía oral a dosis ya establecidas.[6,7,8]

El uso de glucocorticoides debe hacerse con precaución en pacientes con diabetes, e insuficiencia renal y cardíaca congestiva.

GOTA CRÓNICA. TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA CRÓNICA

Alopurinol

El objetivo principal del tratamiento en gota crónica es la disminución de los niveles de hiperuricemia, el esquema más difundido en el mundo es el esquema con alopurinol.

La dosis inicial alopurinol se calcula de 2 a 10 mg/kg; la dosis nominal de inicio es de 50 - 100 mg/día vía oral y es posible alcanzar una dosis de 300 mg/día aumentándola cada 2 a 4 semanas. La dosis máxima de alopurinol es de 800 mg/día, pero hay datos limitados para dosis superiores a 300 mg/día.[6,7]

El alopurinol y sus metabolitos se excretan por vía renal, por tanto la insuficiencia renal conduce a la retención del fármaco y/o sus metabolitos, con la consiguiente prolongación de su vida media plasmática. En insuficiencia renal, el tratamiento debe iniciar con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria. El alopurinol y sus metabolitos se eliminan por hemodiálisis y diálisis peritoneal, se aconseja una dosis de 300 mg inmediatamente después de cada sesión de diálisis. [6,7,8]

Los efectos adversos más frecuentemente observados con alopurinol son lesiones cutáneas variables desde rash hasta síndrome de Steven Johnson, trastornos gastrointestinales. La hipersensibilidad al alopurinol es poco frecuente (0,1% de los pacientes) pero puede

ser fatal con una tasa de muerte del 20%. Las concentraciones de alopurinol aumentan en presencia de azatioprina, arabinósido de adenina, ciclosporina, teofilina, warfarina y anticoagulantes cumarínicos, disminuyen en presencia de probenecid y salicilatos. Alopurinol está contraindicado en el embarazo y lactancia materna. [6,7]

Febuxostat

Al igual que el alopurinol, febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa. La dosis inicial es de 40 mg vía oral OD. Si no se alcanza el objetivo puede aumentarse a 80 mg/día en 2 a 4 semanas.[6,7]

Este fármaco es un agente de segunda línea para los pacientes que tienen contraindicaciones o una respuesta inadecuada a la terapia con alopurinol. La dosis máxima de febuxostat es de 120 mg/día.[10]

Aunque no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada, no hay datos suficientes para su uso en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min o insuficiencia hepática grave. Los efectos adversos más frecuentes son: gastrointestinales y cutáneos con presencia de eritema e ictericia.[6,7,10]

Está contraindicado en embarazo y lactancia materna, así como en pacientes tratados con teofilina. En la actualidad febuxostat no está disponible en nuestro país.

Uricasas

La FDA y EMA han aprobado el uso de pegloticasa (Krystexxa®) para el tratamiento de la gota tofácea crónica incapacitante grave, en adultos que pueden presentar afectación articular erosiva, en los que no se ha normalizado el nivel sérico de AU con inhibidores de la xantina oxidasa a la dosis máxima clínicamente apropiada y en aquellos con contraindicación a estos medicamentos. La dosis recomendada es 8 mg cada 2 semanas IV, y requiere premedicación con antihistamínicos y glucocorticoides.[6,7,10]

El tratamiento se debe administrar bajo supervisión y vigilancia médica, no utilizar en pacientes con deficiencia de Glucosa 6 fos-

fato-deshidrogenasa (G6PD) y debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (datos de seguridad insuficiente). El costo es mayor que el de otras terapias, no hay disponibilidad de pegloticasa en nuestro país.[6,7,10]

Otra uricasa aprobada recientemente por la FDA y EMA es la rasburicasa (Fasturtec®) para el tratamiento y prevención del síndrome de lisis tumoral. [10]

FUTURO DE LA TERAPIA DE LA GOTA

Topiroxostat (FYX-051)

Es un inhibidor selectivo de la Xantina Oxidoreductasa, (XO) fármaco desarrollado y aprobado en Japón para el tratamiento de la hiperuricemia, independientemente de la presencia de manifestaciones clínicas de gota, la dosis inicial es de 20 mg/día vía oral, con dosis máximas de 80 mg/día. Los estudios han demostrado inhibición competitiva de la XO.[11]

Ulodesina (BCX4208)

La ulodesina es un inhibidor de la purina-nucleosido fosforilasa (PNP), que representa una nueva clase de fármaco que bloquea la generación de precursores de AU en un nivel más alto que los inhibidores de la xantina oxidasa, cuya mayor efectividad se ha observado en ensayos en fase II en combinación con alopurinol. [11]

Lesinurad (RDEA594)

El lesinurad es el metabolito activo de RDEA604, un inhibidor de transcriptasa inversa con efecto sobre los trasportadores renales de urato (uricosúrico), principalmente URAT1. Su estudio se encuentra actualmente en fase III.[11]

CONCLUSIONES

1. Si bien es cierto que la gota es una patología que ataca a la articulación y tejido periarticular, no deja de ser una enfermedad sistémica, en la cual el elemento detonante es el incremento de los niveles de cristales de monourato sódico.

2. El objetivo principal de la terapia para la gota aguda es el rápido alivio del dolor y la discapacidad causada por una inflamación intensa de las articulaciones, mientras que en gota crónica se busca el control de la hiperuricemia.

3. El alopurinol es el tratamiento por excelencia en el control del nivel sérico de ácido úrico.

4. En caso de crisis de gota, en pacientes que toman alopurinol, este no debe suspenderse e iniciar terapia para control de gota aguda.

5. Nuevas terapias, constituyen un futuro promisor, pero la prevención sigue siendo la mejor arma terapéutica.

REFERENCIAS

1. Martillo MA1, Nazzal L, Crittenden DB, The Crystallization of Monosodium Urate. Curr Rheumatol Rep. 2014 February; 16(2): 400. doi:10.1007/s11926-013-0400-9.

2. Fernando Perez-Ruiz, Nicola Dalbeth, Tomas Bardin. A Review of Uric Acid, Crystal Deposition Disease, and Gout. Adv Ther (2015) 32:31–41.

3. Ghaemi-Oskouie and Shi. The Role of Uric Acid as an Endogenous Danger Signal in Immunity and InflammationCurr Rheumatol Rep. 2011 April ; 13(2): 160–166

4. Hinojosa-Azaola A, et al. Enfermedades autoinflamatorias. Rev Invest Clin 2012; 64 (5): 477-486

5. Busso N, So A: Mechanisms of inflammation in gout. Arthritis Research & Therapy 2010, 12:206.

6. Tuhina Neogi. Gout. N Engl J Med 2011;364:443-52

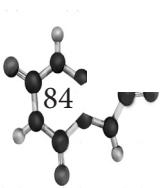
7. Puja P. Khanna and John FitzGerald. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines Curr Opin Rheumatol 2015, 27:139–146

8. Emilio B. Gonzalez. An update on the pathology and clinical management of gouty arthritis. Clin Rheumatol (2012) 31:13–21

9. Goodman y Gilman, bases farmacológicas de la terapéutica, 9va (1): 661, McGraw-Hill Interamericana. 1998.

10. Guía Práctica Clínica para el manejo de la gota. Sociedad Española de Reumatología. 2013

11. Cesar Díaz-Torne, Nuria Pérez-Herrero, and Fernando Pérez-Ruiz. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. Curr Opin Rheumatol 2015, 27:164–169



CAPÍTULO 7

ÁCIDO ÚRICO Y NEFROLOGÍA

Dr. Pablo Amair, Dra. Nidia Pernelete

El riñón está estrechamente relacionado con la fisiología del Ácido Úrico (AU), aspecto ya mencionado en otros capítulos. Las enfermedades renales inducidas por AU son: nefropatía aguda, nefropatía crónica, nefropatía intersticial y nefrolitiasis úrica.

NEFROPATÍA AGUDA POR ÁCIDO ÚRICO (NAAU)

Se caracteriza por falla renal oligoanúrica, debido a la acumulación de AU dentro de los túbulos renales. La causa más frecuente es la hiperproducción de AU en pacientes con linfoma, leucemia o enfermedad mieloproliferativa, especialmente por la lisis celular inducida por la quimioterapia o la radiación.

El AU es muy poco soluble en agua, especialmente en el ambiente usualmente ácido de los túbulos distales y colectores. El aumento en la producción y excreción de AU, como ocurre en el síndrome de lisis tumoral, ocasiona la precipitación de los cristales y su acumulación en los túbulos renales, lo que condiciona a la aparición de NAAU e injuria renal aguda[1].

El diagnóstico debe sospecharse en casos de Injuria Renal Aguda (IRA) en cualquiera de las situaciones clínicas mencionadas, en presencia de hiperuricemia (generalmente >15 mg/dl). El examen de orina puede demostrar abundantes cristales de AU, aunque en algunos casos puede encontrarse relativamente normal. La excreción urinaria de AU puede documentarse mediante la relación AU/creatinina en muestra parcial de orina mayor de 1, en contraste con valores de 0,60 a 0,75 en otras formas de IRA[2]. En el síndrome de lisis tumoral también puede observarse hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia[3].

El tratamiento se basa en la prevención en pacientes de alto riesgo, con hidratación intravenosa agresiva y el uso de alopurinol, antes del tratamiento con quimioterapia, ya que reduce la formación

de urato a través del bloqueo de la actividad de la xantina oxidasa o de rasburicasa (agente uricolítico potente que cataliza la oxidación del AU a alantoina) [4].

Si la IRA ya está presente, se puede indicar alopurinol o rasburicasa, conjuntamente con hidratación y diuréticos, en un intento de aumentar el volumen de orina para eliminar los cristales de AU que obstruyen la luz tubular[5]. En pacientes con oligoanuria persistente, se debe indicar hemodiálisis[6] o diálisis peritoneal alcalina en caso de no poder hacer hemodiálisis[7]. El bicarbonato de sodio parenteral no está indicado en estos casos, si el paciente no tiene acidosis, debido a que no se ha probado que sea eficaz y porque además puede inducir precipitación de cristales de fosfato cálcico[8].

NEFROPATÍA CRÓNICA POR ÁCIDO ÚRICO

Es una forma de Enfermedad Renal Crónica (ERC) inducida por la acumulación de cristales de urato de sodio en el intersticio medular y, en consecuencia, se desencadena un respuesta inflamatoria crónica que lleva a fibrosis intersticial y ERC progresiva[9]. Las características clínicas de este cuadro no son específicas; se manifiesta por alteración del funcionalismo renal, sedimento urinario benigno, proteinuria leve y concentraciones de AU desproporcionadamente elevadas para el grado de compromiso renal. El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia renal, si se pueden evidenciar los cristales de AU en la médula renal[9].

Por lo antes descrito, es difícil diferenciar esta alteración de otras causas de deterioro renal que ocurren en pacientes con hiperuricemia, como son hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefropatía por plomo o gota tofácea. Por lo tanto, debe ser considerada en los diagnósticos diferenciales en pacientes que tienen ERC con características clínicas no específicas e hiperuricemia desproporcionada para el grado de ERC[10]:

1. >9 mg/dl si la creatinina sérica es ≤ 1,5 mg/dl
2. >10 mg/dl si la creatinina sérica está entre 1,5 mg/dl y 2 mg/dl
3. >12 mg/dl con categorías más avanzadas de ERC

Sin embargo, estas definiciones hay que tomarlas con mucho cuidado, primero porque la creatinina sérica per sé no es un indicador exacto de la tasa de filtración glomerular, y segundo porque la terapia diurética en el caso de pacientes hipertensos con ERC pueden inducir hiperuricemia.

ENFERMEDAD RENAL INTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (ERIAD)

La ERIAD se caracteriza por tener una herencia autosómica dominante. Es una enfermedad renal de curso lento que aparece en la adolescencia, progresa a falla renal y amerita tratamiento sustitutivo de la función renal. Puede presentar sedimento urinario benigno, ausencia o presencia de proteinuria leve. Aunque en la mayoría de los casos no están presentes, los quistes medulares podrían ser un hallazgo del ultrasonido renal[11].

La clasificación de la ERIAD se basa en la mutación genética de base y existen al menos 4 tipos[11]:

1. Mutación del gen UMOD, que codifica la uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall), presente en la mayoría de los casos , llamada también Enfermedad Renal Asociada a Uromodulina (ERAU) , enfermedad quística medular tipo 2 o Nefropatía Hiperuricémica Familiar Juvenil (NHFJ).
2. Mutación del gen REN que codifica la renina
3. Mutación del gen MUC1 que codifica la mucina 1, llamada también enfermedad quística medular tipo 1.
4. Mutación de otros genes aun no identificados

Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con ERIAD solicitan atención médica por presentar antecedentes familiares de hiperuricemia y/o ERC, gota o elevación de la creatinina sérica. Las manifestaciones clínicas difieren dependiendo del gen afectado. Los pacientes con mutaciones del gen UMOD o REN, en etapas iniciales presentan hiperuricemia y gota , mientras que los pacientes con mutación en el gen MUC1 presentan creatinina sérica elevada, y la hiperuricemia y la gota aparecen durante el transcurso de la enfermedad . Es importante resaltar que independientemente del gen compro-

metido, los pacientes con ERIAD presentan ERC progresiva con sedimento inactivo, por lo tanto, si se diagnostica hematuria microscópica se deben realizar diagnósticos diferenciales con otras nefropatías[11].

Diagnóstico

El diagnóstico de ERIAD se sospecha en un individuo joven con gota y/o ERC, en base a las manifestaciones clínicas descritas, tomando en cuenta tres factores[11]:

1. Historia familiar de enfermedad renal, siguiendo un patrón autosómico dominante
2. Historia familiar de gota
3. Sedimento urinario inactivo con ausencia de proteinuria o presencia de proteinuria leve.

El diagnóstico definitivo se hace mediante confirmación genética. Para el gen UMOD existen kits disponibles comercialmente, mientras que para los genes REN y MUC1 las muestras deben ser enviadas a centros académicos de referencia. En pacientes con mutaciones de los genes UMOD o REN frecuentemente hay hiperuricemia con Excreción Fraccionada Baja de AU (EFAU). En las mutaciones del gen MUC1 no se observan estos hallazgos . Los valores normales de EFAU en adultos sanos son 8±3% en hombres y 13±3% en mujeres y en niños sanos es de 18±5%. Se considera que una persona es hipoexcretora cuando la EFAU esta por debajo del 6%[11].

La biopsia renal muestra fibrosis tubulointersticial y otros hallazgos no específicos como dilataciones tubulares, pero no se observan cristales de urato . Debido a la disponibilidad de la evaluación genética y a que, los hallazgos son inespecíficos en la biopsia renal, no se recomienda este procedimiento, como parte de la rutina diagnóstica en pacientes en los que se sospeche ERIAD[11].

Tratamiento

El tratamiento busca controlar la hiperuricemia, la gota y la ERC

progresiva. Si los pacientes, tienen gota sintomática, deben ser tratados, en forma convencional, como se presentó en el capítulo 6.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA E HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

Existe una asociación entre hiperuricemia y ERC, aunque el deterioro de la función renal se ha atribuido a otros factores de riesgo más que a la hiperuricemia crónica per sé[12].

La hiperuricemia está siempre presente en la ERC, debido en parte a la reducción en la excreción renal de AU y en parte por su contribución a la proliferación de las células musculares lisas de los vasos aferentes , pero el papel de la misma en la ERC no está bien establecida.

Históricamente, se ha rechazado la hiperuricemia persistente como causa de ERC progresiva y se ha sugerido que su importancia clínica no es relevante, al menos hasta que los niveles de AU excedan los 13 mg/dl en el hombre y 10 mg/dl en la mujer[13].

Sin embargo, el concepto de que la hiperuricemia solo tiene consecuencias cuando es sintomática y existen depósitos de cristales de AU, como en el caso de la gota, urolitiasis o nefropatía aguda por AU, está siendo relegado desde hace varias décadas. En este sentido se han reportado evidencias de que la gota y la hiperuricemia asintomática son factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, ERC y síndrome metabólico, reactivando el concepto de que sí existe la nefropatía crónica por AU[14], pero la complejidad del metabolismo del AU y el hecho de compartir factores patogenéticos con otros factores de riesgo han hecho difícil determinar si la hiperuricemia es realmente un factor de riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal, de manera que las guías clínicas

aun no recomiendan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, aunque sí se ha añadido medir el nivel de AU sérico en la evaluación del riesgo cardiovascular[15,16].

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL Y ÁCIDO ÚRICO

Los mecanismos que contribuyen a la progresión de estas alteraciones están relacionadas con la activación del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), limitación de la disponibilidad del óxido nítrico, promoción del stress oxidativo y disfunción del metabolismo intra-hepático de la fructosa, además, se piensa, que el daño renal es independiente del depósito de cristales y se ha establecido que el daño renal de la hiperuricemia es independiente de la hipertensión arterial y de la activación del SRAA intrarenal[16,17]. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido la asociación entre la aparición de ERC y el aumento de AU, en individuos con función renal basal normal, sin embargo este hallazgo no se ha observado en pacientes con disminución de la función renal en forma significativa[18].

Los posibles efectos adversos de la hiperuricemia se describieron en el capítulo 3 de este consenso, y pueden revisarse en el gráfico "Origen y consecuencias de la Hiperuricemia" (página 37).

El descenso de la función renal, producido por la hiperuricemia, ocurre tanto en pacientes con ERC como con función renal normal; además de considerarse un inductor de daño renal, se le está reconociendo como un mediador importante en la progresión de la enfermedad renal, ya que se ha demostrado que la hiperuricemia aumenta la presión arterial, puede incrementar la proteinuria y deteriora la función renal por aumento de la fibrosis intrarenal; también se ha asociado, con daño vascular a través de activación de la vía COX-1/COX-2 dependiente y del SRAA. Aunque, todavía no está bien establecido el nivel normal de AU ni el momento indi-

cado para iniciar el tratamiento, Hay autores que señalan 5,5 mg/dl como nivel normal y para otros es 7 mg/dl, también hay diferencias entre hombres y mujeres, estableciéndose que la mortalidad por AU en enfermedad renal muestra un curva en J, lo que complica mas cuando iniciar tratamiento y hasta que nivel, se debe disminuir el AU, de manera que las guías clínicas aun, no recomiendan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática, pero si se ha añadido medir el nivel de ácido úrico sérico en la evaluación del riesgo cardiovascular[19].

TRATAMIENTO DEL ÁCIDO ÚRICO EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

La evidencia disponible apoya el papel del AU en la progresión de la enfermedad renal. Todavía no está bien demostrado el efecto favorable de alopurinol en enlentecer la progresión de la enfermedad renal, sin embargo se ha visto un efecto de este fármaco en restaurar la función endotelial y prevenir la aparición de la acidosis metabólica y así enlentecer la progresión de la enfermedad renal[20]. Recientemente, por primera vez se reportó un efecto favorable del control del AU en enlentecer la velocidad del deterioro de la función renal[21], por lo tanto la decisión de controlar el AU en los pacientes con enfermedad renal crónica queda a criterio del médico tratante.

LITIASIS URINARIA Y ÁCIDO ÚRICO

La prevalencia de litiasis por AU está en 10-15% y es mayor en algunas poblaciones en riesgo (diabéticos, obesos y con componentes del síndrome metabólico), probablemente debido a que estas enfermedades favorecen una orina con pH ácido, el cual facilita la precipitación del AU y por ende la aparición de litiasis[22].

En la tabla 1 se resumen los factores de riesgo para la aparición de litiasis por AU:

TABLA 1

Factores de riesgo para la aparición de litiasis úrica

Ph urinario ácido

- Idiopático
- Diabetes Mellitus 2, obesidad
- Gastroenterostomía, diarrea crónica
- Gota
- Consumo exagerado de proteínas animales
- Asociado a acidosis láctica por ejercicio
- Amniogénesis disminuida

Volumen urinario disminuido

- Baja ingesta de líquidos
- Sudoración excesiva sin reemplazo de líquido

Hiperuricosuria

- Gota
- Déficit enzimático congénito
- Trastornos mieloproliferativos
- Lisis tumoral
- Anemia hemolítica

Diagnóstico

Además de la clínica del cólico nefrítico, se requiere del estudio radiológico. Se recomienda la tomografía abdominal con protocolo de litiasis, con o sin contraste intravenoso, porque la litiasis úrica no es radiopaca como la cálcica; además es más específica que el ecosonograma. La determinación del nivel de AU sérico no es suficiente, debe cuantificarse también la eliminación del AU en orina parcial o en orina de 24 horas, porque puede haber uricosuria elevada con niveles séricos normales[22].

Tratamiento

Hay dos aspectos fundamentales: el aumento de la ingesta de líquido para lograr una diuresis diaria entre 2 y 2,5 lt y alcalinizar la orina para llevar el pH urinario a 7, por lo menos; y en segundo lugar, diagnosticar y corregir los factores predisponentes como la ingesta aumentada de proteínas, sal y de la hiperuricemia, si la hubiese, además, el control de drogas que produzcan uricosuria o hiperuricemia[22].

Se recomienda el siguiente algoritmo de tratamiento, de la *European Association of Urology*, publicado en 2014[23].

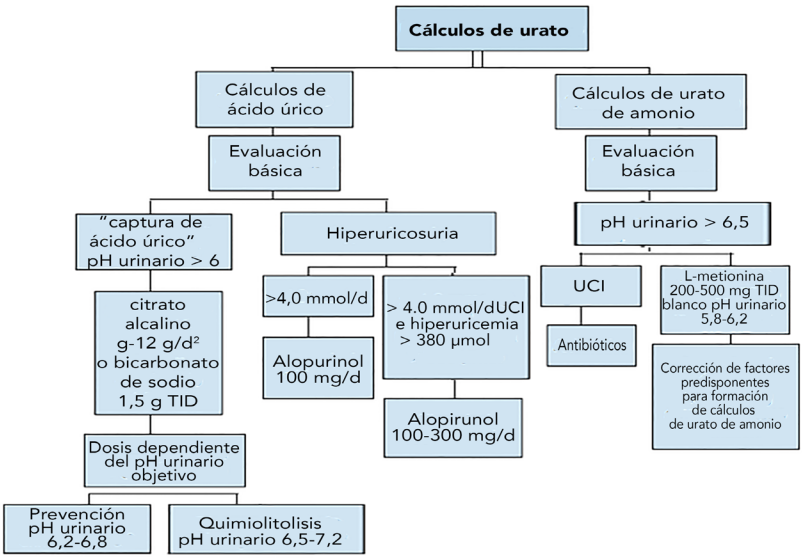


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de cálculos de ácido úrico y de urato de amonio

USO DE ALOPURINOL EN ENFERMEDAD RENAL

El alopurinol ha tenido indicación en el tratamiento de pacientes con litiasis y alteraciones renales, pero hay que considerar su perfil de seguridad, en estos pacientes, en la tabla 2, se resumen las interacciones que tiene con otras drogas:

TABLA 2.

INTERACCIÓN DE ALOPURINOL CON ALGUNAS DROGAS	
Furosemida y Tiazidas	Aumentan la concentración de ácido úrico sérico
Azatioprina	Incrementa la supresión medular
Probenecid	Disminuye la concentración de oxipurinol sérico
Warfarina	Aumenta el efecto anticoagulante
IECAS	Favorece la alergia al alopurinol
Teofilina	Aumenta la vida media de la teofilina
Penicilina	Favorece la alergia

La dosis de alopurinol se debe ajustar a la función renal del paciente. En la figura 3 se presenta un esquema recomendado para ajustar la dosis de acuerdo a la función renal y para pacientes en hemodiálisis y trasplante renal para así, disminuir los riesgos de complicaciones, en especial en los pacientes trasplantados[24].

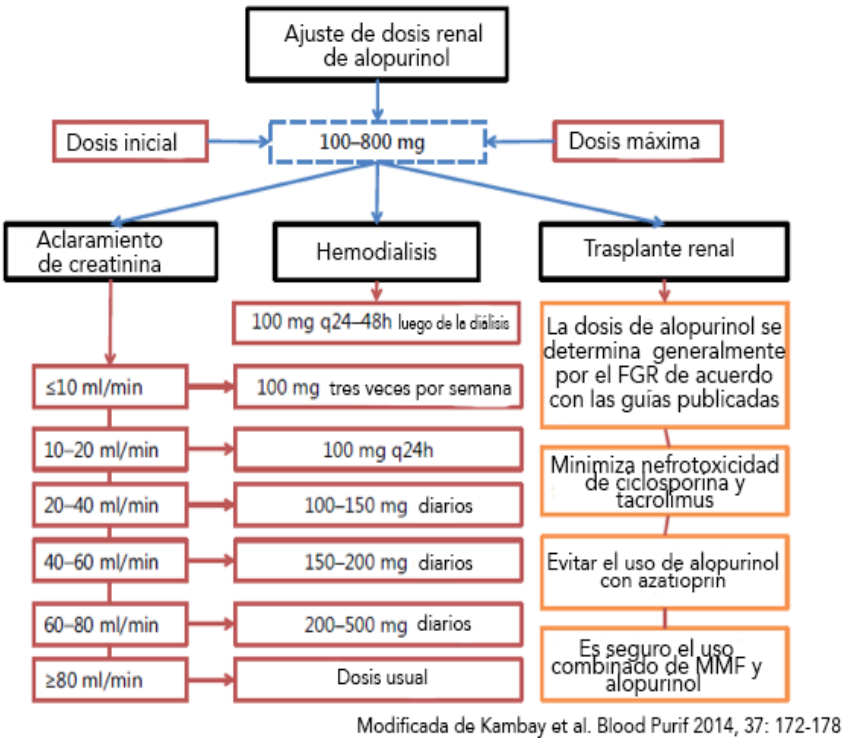


Figura 3. Ajustes de dosis de alopurinol según función renal

COMPLICACIONES

Entre las complicaciones están: leucopenia y la posibilidad de incrementar la mielo toxicidad de drogas inmunosupresoras, siendo la complicación más severa la hipersensibilidad, que puede causar la muerte del paciente[25].

Los principales factores que predisponen la aparición de aparición de hipersensibilidad, se resumen en la tabla 3.

TABLA 3

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR HIPERSENSIBILIDAD CON ALOPURINOL

- Inicio reciente del tratamiento y dosis de inicio
- Alteración de la función renal: dosis inadecuadas
- Tratamiento con diuréticos y/o IECAS
- Dosis de mantenimiento elevadas

En resumen, el AU se ha relacionado con alteración de la función renal, lo cual puede llevar a injuria renal aguda, nefropatía crónica y a la producción de litiasis urinaria, así como al aumento de la velocidad de progresión de la enfermedad renal crónica. En la nefropatía aguda, crónica e intersticial pareciera que el tratamiento de la hiperuricemia fuese beneficioso, mientras que en la litiasis sí se ha demostrado un efecto beneficioso de su uso, el empleo de alopurinol para control de niveles de AU en la enfermedad renal queda a criterio del médico tratante, luego de analizar adecuadamente el riesgo-beneficio de su uso.

REFERENCIAS

1.- Luciano Rl y Perazella MA. Cristaline-induced kidney disease. A case for urine microscopy. Clin. Kidney J 2015 8: 131-136.

2.- Shimada M, Dass B y Ejaz AA. Paradigm Shift in the role of uric acid in acute kidney injury. Sem. Nephrol 2011, 31: 453-458.

3.- Shimada M, Johnson RJ, Stratford W, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome. Nephrol. Dials. Transplant. 2009; 24:2960-2964.

4.- Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. J Clin Oncol 2008; 26: 2767 – 2772.

5.- Nadeau-Fredette AC y Bouchard J : Fluid Management and use of diuretics in acute kidney injury. Advances in Chronic Kidney Disease 2013; 20: 45-55.

6.- Rojas M y Amair P: Insuficiencia Renal Aguda secundaria a hiperuricemia. Salus Militia 1978; 18: 46-56.

7.- Bellorin E, Amair P, Perez Rojas M, Burger B, Boissiere M. Diálisis peritoneal alcalina en insuficiencia renal aguda por hiperuricemia. Memorias del III Congreso Latinoamericano de Nefrología, Colombia 1976.

8.- Wilson FP y Berns JS. Tumor Lysis syndrome: New challenges and recent advances. Advavces in chronic kidney disease 2014; 21: 18-26.

9.- Kang DH y Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: New understanding of and old problema. Sem. Nephrol 2011; 31: 447-452

10.- Iceta Lizarraga A, Barajas de Frutos D. Enfermedades quísticas renales. Protoc.diag.ter.pediatr.2.014; 1:191-206.

11.- Cameron JS, Simmonds HA. Hereditary hyperuricemia and renal disease. Semin Nephrol. 2005; 25:9 – 16.

12.- Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? WJN, 2013, 2: 17-25

13.- Beck LH. Requiem for gout Nephropathy. Kidney Intern. 1986, 30: 280-287.

14.- Kang DE, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: New understanding of an old problem. Semin . Nephrol. 2011, 31: 447-452.

15.- Carnovale C, Venegoni M, Clementi E. Allopurinol overuse in asymptomatic hyperuricemia. A teachable moment. JAMA Internal Medicine 2014, 174: 1031-1032.

16.- Arocha I, Amair P, Navarrete LM, López D, Amarista F, Straga J. Implicaciones del ácido úrico elevado en el riesgo cardiovascular. Avances Cardiol. 2014; 34: 239-251.

17.- Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, KangDH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism.Hypertension. 2001;38:1101-1106.

18.- Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S, Tsuji N, Iwakura T, Ono M, et al. Hyperuricaemia is associated with renal damage independently of hypertension and intrarenal renin-angiotensin system activation, as well as their circadian rhythms. Nephrology 2015, 20: 814-819.

19.- Suliman ME, Johnson RJ, Gracía-López E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, et al. J-Shaped mortality relationship for uric acid in CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 48(5): 761-71. 20.- Bayram D, Sezer MT, Inal S, Altuntaş A, Kıdır V, Orhan H. The effects of allopurinol on metabolic acidosis and endothelial functions in chronic

kidney disease patients. Clin Exp Nephrol. 2015, 19: 443-449.

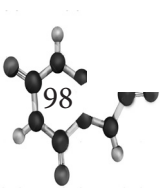
21.- Goicochea M, García de Vinusa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis. 2015; 65: 543-549.

22.- Shoag J, Tasian GE, Goldfarb DS, Eisner BH. The new epidemiology of nephrolitiasis. Advances in Chronic H Kidney Disease 2015; 22: 273-278.

23.- Skolarikos A, Straub M, Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrık A, Türk C. Metabolic Evaluation and Recurrence Prevention for Urinary Stone Patients: EAU Guidelines. European Urology, Volume 67, Issue 4, Pages 750-763

24.- Kanbay M1, Solak Y, Gaipov A, Takir M, Weiner DE. Allopurinol as a kidney-protective, cardioprotective, and antihypertensive agent: hype or reality? Blood Purif. 2014;37(3):172-8.

25.- Tausche aK, Aringer M, Schoeder HE, , Bornstein SR, Wunderlich C, Wozel G. The Janus face of allopurinol-allopurinol hypersensitive syndrome. Amer J Med 2008, 121 (3): e3-4.



CAPÍTULO 8

ÁCIDO ÚRICO Y EMBARAZO

Dr. Daniel Márquez Contreras, Dr. Williams Sánchez Ramírez

INTRODUCCIÓN

La mujer en edad reproductiva representa un pilar importante de la sociedad en desarrollo; como tal merece especial atención en el período prenatal, parto y puerperio. La morbi-mortalidad materna representa un problema de salud pública relevante a nivel mundial y es por esto que múltiples organizaciones, instituciones y gobiernos de diferentes lugares del mundo se han dedicado al estudio de esta problemática con el fin de tratar de disminuir su trágica repercusión en la sociedad. Tanto es así que pasó a formar parte de uno de los "Objetivos de Desarrollo del Milenio" estipulado en el 5° objetivo: reducir la mortalidad materna en 75% para el período 1990- 2015, de acuerdo a lo establecido por las Naciones Unidas.[1]

De acuerdo a evaluaciones patrocinadas por OMS, UNICEF, UNFPA (Fondo de Población de las Naciones Unidas) y Banco Mundial para el año 1990 se reportaron 576.300 muertes maternas a nivel mundial; en el año 2005, hubo 535.900 muertes maternas y en 2010 ocurrieron 287.000 muertes maternas, con lo cual se observó una disminución del 49% en 10 años.[2]

Según la Organización Panamericana de la Salud, en 2004 Venezuela tuvo una tasa de mortalidad materna de 59,9 fallecimientos por cada 100.000 nacidos vivos registrados, y perinatal de 45,6 por cada 1.000 nacidos vivos[3]. Según el informe de 2010 "Cumpliendo Objetivos del Milenio" del Instituto Nacional de Estadísticas (INE), en el período 1990-2006 la razón de mortalidad materna en Venezuela aumentó de 58,9 a 60,5 por cada 100.000 nacidos vivos registrados, y para 2007 se redujo a 56,8 por cada 100.000 nacidos vivos registrados, con lo cual persiste una elevada razón de mortalidad materna.[4]

Durante 2008, la tasa de mortalidad materna se ubicó en 61,19 fallecimientos por cada 100.000 nacidos vivos registrados, y el 29,3% fue por Trastornos Hipertensivos del Embarazo (THE), con lo que fue la primera causa de muerte materna a nivel nacional. En muchas ocasiones, las estadísticas oficiales no revelan la magnitud del problema; se estima que en países en vías de desarrollo las tasas de mortalidad materna pueden ubicarse entre un 25% y 80%, muy superiores a las cifras comunicadas por la OMS y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)[4,5].
Los THE -preeclampsia y eclampsia- incrementan la morbimortalidad materna y fetal, son responsables de más de 50.000 muertes maternas al año alrededor del mundo[6]. Su incidencia oscila entre 3% y 10% de los embarazos, constituye la mayor causa de mortalidad materna en el mundo y aumenta en más de un 15% la tasa de nacimientos pretérmino.[6,7,8]

Entre 1982 y 1991, en Caracas, la tasa de mortalidad materna promedio fue de 162,2 por 100.000 nacidos vivos y la incidencia de THE fue de un 28,3%. En el Hospital Universitario de Los Andes, para el año 2007, la tasa de mortalidad materna global fue de 97,11 por 100.000 nacidos vivos y la principal causa de muerte fueron los THE con un 39,6%[9,10]. Así, el síndrome preeclampsia-eclampsia constituye la principal causa de morbimortalidad materna en Venezuela.

La evolución clínica de las madres complicadas con THE depende de varios factores, los más importantes son: la instauración del tratamiento, la respuesta clínica a este, el momento y forma de finalización del embarazo. La progresión clínica puede producir complicaciones graves con repercusiones maternas y fetales, como la necrosis córticorrenal y el desprendimiento placentario, el cual es responsable del mayor número de muertes fetales, del desarrollo de coagulopatía de consumo y del shock hipovolémico[11].

La morbilidad materna asociada a la eclampsia se presenta secundariamente a la broncoaspiración, el edema agudo de pulmón y la actividad convulsiva recurrente. Se considera que el 5% a 8% de las mujeres eclámpticas desarrollan secuelas neurológicas permanentes, que incluyen hemiparesia, afasia, ceguera cortical, psicosis y coma con estado vegetativo persistente[12].

Por último, las tasas de morbimortalidad perinatal secundarias a eclampsia, en gran parte se deben a la edad gestacional y la condición materna. Los riesgos primarios del feto son: la hipoxia por insuficiencia placentaria y secundaria a las convulsiones maternas, el desprendimiento placentario y las complicaciones de la prematuridad, debidas a la interrupción obstétrica en edades gestacionales precoces. La eclampsia produce el 22% de las muertes perinatales[13].

Las contundentes cifras planteadas establecen que los THE constituyen un verdadero problema de salud, por lo que es indispensable la sensibilización en torno a la situación planteada. La identificación temprana de poblaciones de riesgo debe representar la piedra angular en la incorporación de estas pacientes a protocolos objetivos de vigilancia y seguimiento perinatal, a fin de impactar de manera positiva sobre el pronóstico materno-fetal.

PROTEINURIA E HIPERURICEMIA EN EL EMBARAZO

La presencia de excreción urinaria de proteínas en el embarazo hace que los efectos adversos maternos y fetales sean mucho mayores. Es importante establecer la presencia y cantidad de la proteinuria, pues permite hacer la clasificación de la preeclampsia en cualquiera de sus variedades clínicas y diferenciarla de la hipertensión crónica[14,15]. La combinación de hipertensión arterial y proteinuria identifica a las embarazadas y recién nacidos de alto riesgo. Sin embargo, no se han establecido otros signos, síntomas o anomalías bioquímicas asociadas a la preeclampsia que puedan utilizarse como buenos indicadores bioquímicos de la misma[16].

La recolección de la orina en 24 horas es el estándar de oro para estimación de la excreción urinaria de proteínas totales, pero tiene errores, como la recolección variable e incompleta. Esta prueba es limitada y está asociada con retrasos de los análisis en el laboratorio y la disponibilidad de los resultados[17].

La elevación del Ácido Úrico (AU) es otro componente de los THE que han sido reconocidos desde hace años[16,17]. Es uno de los cambios más consistentes y tempranos detectables en las preeclámpticas y ha sido citado como un buen predictor de la presión arterial

y el riesgo fetal[18]. A pesar de estos hallazgos, la determinación del AU en la evaluación de la preeclampsia pareciera haber quedado en desuso, porque se postula que la utilidad de su medición en los estados hipertensivos es limitada. La estimación de las concentraciones de AU podría ser una prueba de pesquisa más eficiente que las diferentes pruebas para la estimación de la excreción de proteínas urinarias, la inducción de la hiperuricemia ha demostrado que genera proteinuria[19].

En un trabajo realizado en el Hospital Central "Dr. Urquinaona" de Maracaibo, se logró establecer una relación directa entre los niveles de hiperuricemia y proteinuria en 24 horas, con la severidad de la preeclampsia. Los valores de excreción urinaria de proteínas y AU mostraron una correlación positiva y significativa ($P< 0,001$). Utilizando un valor de 7 mg/dl para dividir a las pacientes en dos grupos, se observó una muy buena sensibilidad y valor predictivo positivo[6].

HIPERURICEMIA Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

A pesar de que el aumento de las concentraciones de AU no es un criterio diagnóstico convencional en la preeclampsia y no se considera de utilidad rutinaria para su manejo[8,11,20], la presencia de hiperuricemia puede asociarse a la hipertensión durante el embarazo y permitir la identificación de proteinuria significativa[21].

La elevación del AU se ha relacionado con las convulsiones eclámpticas[22]. Se ha postulado que existe una interrelación especial entre la lesión renal de la preeclampsia y la hiperuricemia. La glomérulo-endoteliosis, lesión renal característica producida por la preeclampsia, solo se observa en mujeres con hiperuricemia[23]. Se ha sugerido que el aumento de las concentraciones de AU está asociado con acidosis láctica, alteración de la función renal y aumento del estrés oxidativo. Todas estas condiciones se observan en la preeclampsia[21,22,23].

Lo expuesto favorece el concepto de que un incremento del AU circulante es secundario a la reducción de la depuración renal de uratos, como se puede observar en la hipovolemia[17,22]. Recien-

temente, se ha propuesto la posibilidad adicional de que el AU podría, por sí mismo, estar relacionado en forma causal con la hipertensión arterial[21,22,23]. El AU podría incrementar la presión arterial por un aumento de la sensibilidad al sodio y proliferación del músculo liso vascular[24].

Una ventaja adicional que ofrece la determinación de los niveles séricos de AU resulta en la falta de relación entre su concentración y el volumen total de orina recolectada en 24 horas; a diferencia de lo que ocurre con la cuantificación de la proteinuria durante el mismo lapso de tiempo. Así, volúmenes bajos de orina en 24 horas alteran la cuantificación de proteinuria, evento que no compromete la determinación sérica de AU en sangre periférica[25,26].

El AU puede ser considerado un elemento útil en el diagnóstico de la proteinuria asociada a THE. Además, las concentraciones de AU (una prueba simple, económica y disponible en forma inmediata) pueden ser utilizadas para identificar casos de preeclampsia afectados con valores más altos de excreción urinaria de proteínas[26].

Al inicio de la gestación, el AU disminuye alrededor de un 30%, va aumentando a lo largo del embarazo hasta alcanzar parámetros normales al final del mismo. Múltiples estudios realizados desde los años 80 han intentado demostrar la relación entre hiperuricemia y preeclampsia; la causa de esta asociación es la disminución de la filtración glomerular por la disfunción renal que con frecuencia aparece en los THE, predominantemente severos y de instauración temprana. También se ha descrito la presencia de hiperuricemia en las primeras semanas de gestación en mujeres que posteriormente desarrollarán preeclampsia, lo cual apoya la teoría de que el AU puede ser un marcador precoz de esta complicación obstétrica. Se ha observado la posible intervención del AU en la fisiopatología de la preeclampsia, participando en el proceso inflamatorio, lesión y desbalance endotelial que se producen en esta patología[27,28].

La hiperuricemia en la preeclampsia se debe principalmente al aumento del estrés oxidativo y a la reducción de la filtración glomerular, habitualmente vinculada al fenómeno de endoteliosis

glomerular típica que acompaña a los THE. Esta condición genera una disminución de la eliminación renal del AU y se anticipa al descenso del aclaramiento de creatinina, de instauración un poco más tardía[29]. También se ha observado una producción excesiva de AU por la placenta isquémica; a menudo la elevación de dicho elemento ocurre previamente al desarrollo de la hipertensión arterial y de la proteinuria, tal como se ha descrito. Sus altos niveles se relacionan con un mal pronóstico perinatal, lo cual sugiere que el AU pudiera tener un papel causal en el surgimiento de esta enfermedad. Además, la hiperuricemia es un componente del síndrome metabólico y se correlaciona marcadamente con la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia[30].

Los niveles elevados de AU parece que pueden indicar directamente la alteración de la reabsorción tubular, ya que existe un aumento en la resorción neta de este metabolito en los túbulos contorneados, comportándose así como un biomarcador de daño renal en esta patología[31].

Lo anteriormente expuesto conduce a aseverar que la hiperuricemia constituye un indicador a considerar en el riesgo e incluso desarrollo temprano de la preeclampsia, y sus concentraciones séricas son un buen indicador de la probabilidad de severidad de la misma.

Se ha observado que en un 35,5% de embarazadas con AU elevado presenta restricción en el crecimiento intrauterino, lo que cual demuestra que la hiperuricemia se relaciona con mayor morbilidad materna, cuadros más severos de preeclampsia y compromiso más marcado del crecimiento fetal[32].

Las concentraciones de AU pueden ser utilizadas para identificar casos de riesgo para desarrollar preeclampsia severa lejos del término, generalmente asociada a restricción importante de la capacidad de crecimiento intrauterina del feto[33].

ÁCIDO ÚRICO, PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA Y MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA

En la búsqueda de la literatura realizada por el grupo desarrollador del consenso solo se encontró una revisión sistemática y bien diseñada que evaluó la asociación entre los niveles de AU y desenlaces maternos o perinatales. Esta revisión encontró una débil asociación de hiperuricemia con la admisión a unidades de cuidados intensivos neonatales y con el bajo peso al nacer. Los índices de probabilidad encontrados fueron muy bajos. En general, se consideró que nuevas mediciones de AU después del diagnóstico de preeclampsia no deben recomendarse de manera rutinaria. Asimismo, la evidencia es suficiente para monitorizar a estas gestantes con conteo plaquetario, creatinina sérica y transaminasas como indicadores de progresión de la enfermedad. La evidencia muestra que las pruebas de coagulación no son útiles como parte del seguimiento cuando el conteo plaquetario está por debajo de 100.000 células/mm^3; mientras que por encima de este valor, los niveles séricos de fibrinógeno parecen demostrar mejor sensibilidad[34].

Se ha observado que la medición de proteinuria e hiperuricemia son pobres predictores de complicaciones maternas o fetales en mujeres con preeclampsia diagnosticada[35], y el AU también ha sido débil para predecir desenlaces maternos o neonatales adversos en mujeres con preeclampsia, tampoco se ha asociado con bajo peso al nacer[36,37].

Ante esta condición, se recomienda que en mujeres con preeclampsia no severa se realice la monitorización al menos dos veces por semana de la función renal, Deshidrogenasa Láctica (LDH), electrolitos, conteo completo de células sanguíneas, transaminasas y bilirrubinas[38].

La evidencia clínica determina que la evaluación seriada de las concentraciones séricas de AU en forma rutinaria no pareciera aportar información adicional para el diagnóstico, manejo, seguimiento o resolución de las pacientes con THE, independientemente de la severidad de los mismos; sin embargo puede ser considerado como un marcador adicional dentro del marco de estudios bien di-

señados, a fin de evaluar su utilidad en otras complicaciones perinatales de resultado frecuentemente adverso, relacionadas con disfunción endotelial y eventos de inadecuada adaptación vascular al embarazo.

De acuerdo a la evidencia actual, la uricemia ha sido empleada como un indicador de la severidad de la preeclampsia y no como un predictor de mal pronóstico perinatal[39]. Es de destacar que la baja sensibilidad reportada de esta prueba, reproducida en muchos de los estudios consultados, ha hecho que su uso no se haya masificado.

Al comenzar el control obstétrico se debe realizar hemograma, glucemia, uremia, depuración de creatinina, uricemia, enzimas hepáticas, electrolitos séricos, proteinuria de 24 horas y análisis de orina completo a las mujeres que presenten alguno de los factores de riesgo contribuyentes al desarrollo de preeclampsia; estas pruebas se deben repetir a las 20, 28, 32 y 36 semanas, o más frecuentemente en presencia de complicaciones maternas o fetales, incluyendo el diagnóstico per se de preeclampsia. Esta recomendación se sustenta en los estudios evaluados, donde existe evidencia que soporta la utilidad de los biomarcadores paraclínicos descritos en el seguimiento seriado de las THE[40].

HIPERURICEMIA COMO CRITERIO DIAGNÓSTICO EN HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO

En mujeres con embarazo normal, la concentración sanguínea de AU es menor que en las mujeres sanas no gestantes. Esto se debe a los cambios anatómicos y fisiológicos propios de la gestación que incluyen: hiperperfusión renal a partir de la expansión del volumen plasmático y la caída de las resistencias sistémicas, con el consecuente aumento de la tasa de filtración glomerular, lo que hace posible la reducción de la concentración sanguínea, vía incremento de su excreción urinaria[41]. La media de la concentración sanguínea de AU en mujeres embarazadas sanas es de 3,8 mg/dl, mientras que en las gestantes complicadas con preeclampsia-eclampsia es de 6,7 mg/dl[42]. En la preeclampsia-eclampsia la concentración sanguínea de AU se incrementa desde etapas más tempranas de la enferme-

dad. La hiperuricemia menor de 4,5 mg/dl pareciera constituir el primer parámetro de la química sanguínea de rutina utilizada en la práctica clínica, que se modifica en las pacientes embarazadas con preeclampsia-eclampsia, no así en las mujeres con hipertensión arterial sistémica crónica ya conocida.

La hiperuricemia temprana se muestra como un parámetro de apoyo para establecer el diagnóstico de preeclampsia-eclampsia y diferenciarla de la hipertensión arterial sistémica crónica. La hiperuricemia de las pacientes preeclámpticas se debe al incremento de su síntesis secundaria a la degradación de las células nucleadas, esto es, del trofoblasto proliferativo, así como por la disminución de la tasa de filtración renal y por incremento de su reabsorción en el segundo segmento del túbulo contorneado proximal. Otros mecanismos, como el síndrome metabólico, el daño tisular, la exagerada actividad de la cadena bioquímica del estrés oxidativo y de la cascada de la inflamación pueden ser factores facilitadores[43.] En muchos centros de atención perinatal en Latinoamérica, la hiperuricemia severa se considera un firme criterio materno para interrumpir el embarazo e iniciar la atención del parto[44,45,46].

HIPERURICEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO OBSTÉTRICO

La hiperuricemia materna es uno de los factores predictores de gravedad de la preeclampsia-eclampsia y sus complicaciones perinatales. Se asocia de manera directa y proporcional con la severidad de la enfermedad y con los pobres resultados fetales. Diversos investigadores clínicos consideran la elevación de los niveles de urato como un mejor factor predictor del riesgo fetal, principalmente vinculado a la incidencia de partos lejos del término, neonato prematuro y con severo daño retiniano. Además, junto con la hipertensión arterial sistémica descontrolada, la hiperuricemia extrema se vincula como uno de los posibles agentes causales de las convulsiones en pacientes preeclámpticas que evolucionan a eclampsia[47].

En las pacientes gestantes complicadas con THE severos, la hiperuricemia puede incrementar la presión sanguínea, la acidosis láctica y la disfunción renal, a partir de la mayor actividad de la

cadena del estrés oxidativo[48]. El incremento del AU en la sangre de pacientes preeclámpticas se asocia con aumento casi del doble en el riesgo de complicaciones graves, como hipertensión arterial sistémica descontrolada, eclampsia y muerte perinatal[49], por lo tanto la medición del AU es un examen útil para predecir complicaciones maternas en mujeres con preeclampsia. En pacientes con hiperuricemia severa es conveniente inducir el parto, debido al incremento del riesgo de graves complicaciones perinatales.

Se ha reportado que los cambios en la filtración glomerular asociados con preeclampsia quizá puedan contribuir al incremento de las concentraciones de AU al acercarse el término del embarazo y se ha propuesto que la hiperuricemia puede ser algo más que un simple marcador de la severidad de la preeclampsia[27]. También se sugiere que la disfunción renal por efecto de la preeclampsia podría ser un factor causal en la patogénesis de la enfermedad[47]. En relación con la vía de interrupción del embarazo, se propone la cesárea y la admisión de los recién nacidos a unidades de cuidados intensivos neonatales[50, 51].

HIPERURICEMIA COMO FACTOR PATOGÉNICO EN LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

El mecanismo por el que la hiperuricemia puede contribuir a la aparición de preeclampsia-eclampsia no se ha definido con claridad. Su participación puede coexistir simultáneamente o no con varios procesos. Se considera que la hiperuricemia puede ser resultado del daño renal asociado con la hipertensión, lo que explicaría la enfermedad renal permanente y los efectos adversos en los resultados fetales48. También se ha reportado que la hiperuricemia aislada o en acción conjunta con otros biomarcadores del síndrome metabólico que coexisten alrededor de la vigesimoctava semana de gestación, se relacionan con aumento del riesgo de preeclampsia-eclampsia[52].

La asociación de hiperuricemia con bajo peso al nacer de los hijos de madres preeclámpticas no es tan clara como en las pacientes embarazadas con resistencia periférica a la insulina. No es concluyente si la hiperuricemia puede causar directamente algún grado de restricción en el crecimiento fetal o si sólo se trata de un bio-

marcador para predecir el nacimiento de niños pequeños para la edad gestacional. Si bien existe evidencia de que la hiperuricemia es un factor causal, el mecanismo por el que el control de la resistencia periférica a la insulina puede atenuar estos efectos no está bien definido.

Se ha observado que el AU puede lesionar directamente las células endoteliales lo que, en un organismo completo, puede contribuir a la aparición o agravamiento de la hipertensión arterial sistémica o dañar la estructura de los vasos sanguíneos de la placenta, e incluso, del feto. Cada vez existen más pruebas de que el AU puede alterar directamente la función de las células endoteliales[28]. Las concentraciones de AU también se correlacionan inversamente con las mediciones plasmáticas de óxido nítrico[53] y la disminución del AU con alopurinol en pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca congestiva resulta en mejoramiento de la vasodilatación dependiente del endotelio[54].

Se ha demostrado que las altas concentraciones de AU claramente reducen la captura de los aminoácidos por la placenta, un mecanismo que puede contribuir a la aparición y aceleramiento de la lesión de los vasos placentarios y sistémicos, lo que genera disfunción endotelial y eventos de mala adaptación vascular[55].

CONCLUSIONES

Permanecen vigentes muchos retos acerca de la predicción, prevención y tratamiento de pacientes con THE y sus complicaciones perinatales. Sin duda alguna, se requiere investigación clínica a gran escala y estudios experimentales que amplíen los conocimientos respecto a la utilidad del AU como biomarcador de la enfermedad, que permitan la identificación de población en riesgo, aplicándolos a grandes masas, a fin de establecer un diagnóstico precoz, instaurar prevención temprana y ayudar así en la reducción de la prevalencia de esta alteración que, inequívocamente, está asociada con un adverso pronóstico perinatal.

REFERENCIAS

1. Donoso E. El cambio del perfil epidemiológico de la mortalidad materna en Chile dificultará el cumplimiento del 5° objetivo del Milenio. Rev Med Chile. 2012; 140:1253-62.

2. Trends in Maternal Mortality: 1990 – 2010. WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank estimates. WHO 2012.

3. Amato R, Faneite, Rivera C, Faneite J. Morbilidad materna extrema. Rev Obstet Ginecol Venez. 2011; 71(2)112-17.

4. Cumpliendo las metas del milenio en Venezuela. República Bolivariana de Venezuela, Gabinete Social 2007 - 2008: Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo en Venezuela. Año 2012. Disponible en: http:// www.pnud.org.ve/content/view/176.

5. Fathalla M, Rosenfield A. Mortalidad materna. Salud Reproductiva. Aspectos globales (FIGO, Manual de Reproducción Humana). Barcelona: Edika Med SL.; 1990; 3(5):85-104.

6. Reyna E, Torres D, Peña E, Mejia J, Reyna N, González P. Ácido úrico como indicador pronóstico de severidad de la excreción urinaria de proteínas en 24 horas. Gac Med Caracas. 2008; 116(3):219-23.

7. Farag K. Prediction of preeclampsia: can it be archieved?. Obst and Gynecol. 2004; 4(6):464 – 82.

8. Moodley J. Ted Maternal deaths associated with hypertensive disorders of pregnancy: a population – based study. Hypert and Pregnan. 2004; 23(3):247-56.

9. Brito J, Cabrera C, Gutiérrez O, Gutierrez M, Porras F. Mortalidad materna en la Maternidad "Concepción Palacios": 1982-1991. Rev Obstet Ginecol Venez. 2007; 67:1-32.

10. Chacón G, Monsalve N. Mortalidad materna en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) 1974-2005. Rev Obstet Ginecol Venez. 2007; 67:99-106.

11. Monterrosa A, Bello A. Incidencia y aspectos clínicos relacionados con la eclampsia. Hospital de Maternidad "Rafael Calvo", Cartagena, Colombia 1995-2001. Rev Colomb Obstet Gin. 2002; 53(3):279-90.

12. Vigil-De Gracia P. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet. 2009; 104:90-94.

13. Sibai B, Anderson G, Abdella T, et al. Eclampsia III. Neonatal outcome, growth, and development. Am J Obstet Gynecol. 1983; 146:307-15.

14. Molina R, Herrera J. Angiopatía de la gestación: El Quijote y la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2001; 61:73-75.

15. Brown M, Hague W, Higgins J, Lowe S, McCow an L, Oats J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: Executive summ ary. Aust NZ J Obstet Gynaecol. 2000; 40:133-38.

16. Kuo V, Koumanantakis G, Gallery E. Proteinuria and its assessment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:723-28.

17. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2005; 24:117-23.

18. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. JAMA. 2005; 293:77-85.

19. Mazzali M, Hughes J, Kim Y, Jefferson J, Kang D, Gordon K, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension. 2001; 38:1101-06.

20. D'Anna R, Baviera G, S cilipoti A, Leonardi I, Leo R. The clinical utility of serum uric acid measurements in pre-eclampsia and transient hypertension in pregnancy. Panminerva. 2000; 42:101-03.

21. Finch J, Nakagawa T, Karum Anchi S, Kang D, Kanellis J, Granger J, et al. Uric acid and evolution of pre-eclampsia. J Hypertens. 2003; 16:134-39.

22. Wakw e V, Abudu O. Estimation of plasma uric acid in pregnancy induced hypertension (PIH). Is the test still relevant? Afr J Med Med Sci. 1999; 28:155-58.

23. Nochy D, Birembaut P, Hinglais N, Freund M, Idatte J, Jacquot C, et al. Renal lesions in the hypertensive syndromes of pregnancy: Immunomorphological and ultrastructural studies in 114 cases. Clin Nephrol. 2006; 13:155-62.

24. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers for first trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. Obstet Gynecol Surv. 2011; 66:225-39.

25. Lindow S, Davey D. The variability of urinary protein and creatinine excretion in patients with gestational proteinuria and hypertension. Br J Obstet Gynaecol. 1992; 99:869-72.

26. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. Obstet Gynecol. 2004; 103:769-77.

27. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. Am.J. Obst and Gynecol. 2006; 194:161-68.

28. Kang DH, Finch J, Nakagawa T. Uric acid, endothelial disfunction and preeclampsia: searching for a pathogenetic link. J Hypertension. 2004; 22 (2):237-39.

29. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. Semin Nephrol. 2005; 25(1); 56-60.

30. Weerasekera DS, Peiris H. The significance of serum uric acid, creatinine and urinary microprotein levels in predicting pre-eclampsia. J Obstet Gynecol. 2013; 23:17-19.

31. Bolte AC, Van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011; 96: 8-20.

32. Quintero M. Niveles de ácido úrico como marcador pronóstico de compromiso fetal en gestantes con trastornos hipertensivos con o sin restricción del crecimiento intrauterino. Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Central Universitario Dr. "Antonio María Pineda" Barquisimeto. Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado. Trabajo Especial de Grado. 2008. Disponible en: http:// www.ucla.edu.ve/Edocs_bmucla/TWQ240DV4Q85n2008.pdf.

33. Roberts J. Uric acid as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestacional hypertension. Hypertension. 2006; 46: 1263 – 69.

34. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: NICE; 2010.

35 Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of preeclampsia: a systematic review. BMC Med. 2009; 7:10. Epub 2009/03/26.

36. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. BJOG. 2006; 113:369-78.

37. Nisell H, Palm K, Wolff K. Prediction of maternal and fetal complications in preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000; 79:19-23. Epub 2000/01/26.

38. Guía de práctica clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. Rev Colombiana de Obstetricia y Ginecología. 2013; 64 (3): 289-326.

39. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol. 2004; 104(6):1367-91.

40. Guía Latinoamericana sobre Hipertensión Arterial. Rev Chil Cardiol 2010; 29: 117-44.

41. Chesnutt AN. Physiology of normal pregnancy. Crit Care Clin. 2004; 20:609-15.

42. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, Greig WR, Buchanan WW. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy, J Clin Pathol. 2000; 19:501-03.

43. Rajasingam D, Seed PT, Briley AL. A prospective study of pregnancy outcome and biomarkers of oxidative stress in nulliparous obese women. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:395-99.

44. Norma y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia. México. Instituto Nacional de Perinatología (INPER), 2002.

45. Norma Técnico Médico para la Prevención y Manejo de la Preeclampsia-Eclampsia. México. Dirección General de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2005.

46. Guías de Práctica Clínica. Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. México. Dirección General de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2009.

47. Ndayambagye EBC, Nakalembe M, Kaye DK. Factors associated with persistent hypertension after puerperium among women with preeclampsia-eclampsia in Mulago Hospital, Uganda. BMC Pregnancy and Childbirth 2010; 5:10-12.

48. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. Placenta 2014; 29 (Suppl):S67-S72.

49. Koopmans CM, Van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. Eur Jour Obstet Gyn Reprod Biol. 2009; 146:8-14.

50. Gown V, Al-Zakwani I. Prevalence of cesarean delivery in preeclamptic patients with elevated uric acid. Hypertension in pregnancy 2010; 29:231-35.

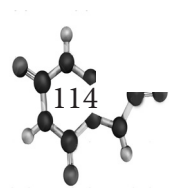
51. Chamy PV, Madrid AE, Aránguiz GN, Guerra HV, y col. Perfil clínico de embarazadas con preeclampsia y embarazo no complicado. Rev Chil Obstet Ginecol 2004; 69:361-67.

52. Laughon SK, Catov J, Roberts JM. Uric acid concentrations are associated with insulin resistance and birthweight in normotensive pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2009; 201(582):1-6.

53. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Clin Pharmacol 2000; 49:511-16.

54. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. Circulation 2012;105:2619-24.

55. Lam Ch, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. Semin Nephrol. 2005; 25:56-60.



CAPÍTULO 9

ASPECTOS NUTRICIONALES DEL ÁCIDO ÚRICO

Dra. Marian Mariño Elizondo, Dra. María Ines Marulanda

INTRODUCCIÓN

El nivel de Ácido Úrico (AU) en la sangre es resultado de:
1) Aporte exógeno de purinas por la dieta más el aporte endógeno proveniente del recambio celular en una proporción de 1/3 y 2/3 respectivamente
2) Excreción urinaria
3) Uricolisis intestinal

Los niveles de AU pudieran tener un componente genético, lo que sugiere su relación con algunos polimorfismos[1].

Los aspectos nutricionales están ampliamente relacionados con nivel sérico del AU ya que la dieta puede modular su síntesis y excreción y tiene además un rol protagónico en el manejo de las comorbilidades frecuentemente asociadas a la hiperuricemia[2,3,4].

La mayor parte de la información disponible proviene de estudios epidemiológicos observacionales y se cuenta con pocos ensayos controlados y aleatorios.

EFECTOS DE LA DIETA EN EL NIVEL DE ÁCIDO ÚRICO

La relación entre la alimentación y el nivel de AU no está bien establecida; al parecer el tipo de proteína, más que el aporte total, puede modificar el nivel de AU. Las evidencias disponibles no son concluyentes respecto a la relación entre niveles más altos de AU y una dieta elevada en proteínas que supone mayor aporte de purinas.

Dietas ricas en purinas pueden producir un incremento pequeño y transitorio del AU de 1 a 2 mg/dl[5], y las dietas hiperproteicas pueden aumentar la excreción renal de AU.

Estudios han reportado que el mayor consumo de carne y alimentos del mar se asocian a niveles más altos de AU e hiperuricemia, pero no el consumo total de proteínas. Sin embargo, otras investigaciones no han demostrado una asociación significativa entre hiperuricemia y el consumo de proteínas, carne y alimentos del mar[5-9].

El consumo de lácteos bajos en grasas ha sido inversamente asociado con el nivel de AU y con el riesgo de padecer gota ,no así con los lácteos enteros, probablemente por el efecto de la grasa saturada que reduce la excreción de AU[3,6,10,11]. La caseina y la lactoalbúmina, proteínas de la leche, tienen un discreto efecto en la excreción urinaria de AU[12].Cada gramo de lactosa consumido se asocia a una reducción de 0,5mmol/dL de AU y cada mg de calcio con 0,02 mmol/dL[8].

Estudios sobre el efecto de dietas bajas en purinas en la reducción del nivel de AU sérico han mostrado reducciones que solo alcanzan entre 10 y 20% y que por su baja palatabilidad no son mantenidas en el tiempo[6,13,14].

Los alimentos bajos en purinas tienen mayor cantidad de carbohidratos y grasas saturadas lo que incrementa la resistencia a la insulina. Condición frecuentemente asociada a pacientes con gota, por tanto en este grupo de pacientes las recomendaciones dietéticas se han enfocado más a la reducción de peso con restricción moderada de carbohidratos e incremento proporcional en el aporte de proteínas y grasas no saturadas[12,15].

La dieta mediterranea y su relación con el nivel de AU también ha sido objeto de investigaciones y se ha demostrado que la misma produce reducción del nivel de AU entre el primer y segundo mes de intervención, se plantea que el mecanismo por el cual se produce la reducción del AU está relacionado con mejoría del síndrome metabólico, como resultado de la reducción en la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, ya que la insulina reduce la excreción renal de AU. La adherencia a largo plazo a la dieta mediterránea se ha asociado a menor prevalencia de hiperuricemia[14,16].

Las dietas más populares para la reducción de peso son altas en proteínas y grasas y bajas en carbohidratos, representan por tanto un riesgo potencial de elevación de AU ya que recomiendan consumo de alimentos ricos en purinas como carnes y alimentos del mar y tienen un alto contenido de grasa que induce cetosis con subsecuente elevación del AU[12]. No hay estudios controlados que evalúen el impacto de dietas cetogénicas en el nivel de AU por lo que se deben preferir dietas que produzcan menos cetosis en pacientes con hiperuricemia que deseen bajar de peso.

TIPOS DE PURINA Y SU EFECTO EN EL NIVEL DE ÁCIDO ÚRICO

Las purinas de la dieta incluyen nucleotidos, nucleosidos y bases. El efecto de las purinas en el nivel de AU difiere de acuerdo al tipo de purina. La hipoxantina, IMP, adenina, adenina 5 monofosfato y guanosina 5monofosfáto incrementan el nivel de AU en personas con valores normales de AU y en hiperuricémicos: el efecto de la hipoxantina es mayor que el de las otras purinas, mientras que la guanina no tiene efecto sobre el nivel AU. Por lo tanto, debe considerarse tanto la cantidad como el tipo de purina. El efecto del almacenamiento y cocción de los alimentos puede modificar el contenido cuantitativo y cualitativo de purina[5].

CONTENIDO DE PURINAS EN LOS ALIMENTOS

Las purinas están contenidas en alimentos tanto de origen animal como vegetal[16].

Tabla 1

Origen animal	Origen vegetal
Carne roja	Extracto de levadura
Cerdo	Guisantes
Cordero	Frijoles
Vísceras	Lentejas
Extracto de carne	Espárragos
Pescado	Espinaca
Atún	Champiñón
Camarones	
Langosta	
Almejas	

Los productos lácteos, cereales y sus productos, frutas, frutos secos, azúcares, dulces y vegetales, excepto los mencionados, son bajos en purinas[16].

Recientemente se determinó el contenido total de purinas y de las bases de purina: adenina, guanina, hipoxantina y xantina, y se estableció que hay dos tipos de alimentos, los que contienen adenina y guanina principalmente y los que contienen hipoxantina[17].

Aquellos que contiene principalmente adenina y guanina son considerados beneficiosos para pacientes con hiperuricemia e incluyen[17]:
Algunos suplementos dietéticos como la levadura de cerveza y la spirulina tienen un alto contenido de purinas (>300mg/100g)[17].

Huevos
Lácteos
Cereales
Vegetales
Granos
Hongos
Productos elaborados con soya

En la mayoría de las carnes y pescado más del 50% del contenido de purinas es de hipoxantina; el consumo de alimentos con alto

contenido de purina (> 200mg/100g) y alto contenido de xantina se considera de riesgo en pacientes con hiperuricemia. A pesar de que el contenido de purinas del hígado es principalmente de adenina y guanina, no es recomendable, mientras que los pescados de piel metalizada pueden ser consumidos en cantidades moderadas por contener una considerable cantidad de guanina[17].

Con excepción del perejil (288,9/100g), la mayoría de los vegetales contiene menos de 50mg/100g de purinas y en más del 60% estas son adenina y guanina[17].

En vista de hallazgos que sugieren falta de asociación entre niveles plasmáticos de AU y el consumo de vegetales ricos en purinas, se cuestiona la recomendación de limitar el consumo espárragos, coliflor, lentejas, espinacas y frijoles en pacientes con hiperuricemia[3,8].

Establecer el efecto del consumo de purina en el nivel de AU es complejo y requeriría conocer no solo el contenido y tipo de purina en la dieta sino también observar su efecto en el nivel plasmático del AU. En la tabla 2 se presenta un listado de alimentos según su contenido en purinas.

Tabla 2. Alimentos según su contenido de purinas

CONTENIDO APROXIMADO DE PURINAS EN LOS ALIMENTOS

Alimentos con elevado contenido de purinas (150 - 825 mg / 100g)	
Anchoa	Riñón de res
Arenque	Sardina
Animales de caza	Sesos
Hígado (ternera, vacuno)	Vieiras
Mollejas	
Alimentos con moderado contenido de purinas (50 - 150mg / 100 g)	
Anguila	Guisantes verdes
Aves: pollo, pato, pavo	Harina de avena
Carne: vacuno, cordero, cerdo y ternera	Caraota, lenteja
Champiñón	Cangrejo, langosta y ostras
Coliflor	Panes y cereales integrales
Espárrago	Pescados de agua salada y dulce
Espinaca	Sopas y caldos de carnes
Germen y salvado de trigo	
Alimentos con bajo contenido de purinas (0 - 150 mg / 100 g)	
Café, gaseosas y té	Frutas
Panes y cereales blancos	Gelatina
Queso	Leche
Huevo	Frutos secos
Grasa	Azúcares, almíbares y sirop
Pescado crudo	Hortalizas (a excepción de las mencionadas arriba)
Nuez	

FUENTE: CANIA. Nutrición en Pediatría. 2da Ed Ampl. Empresas Polar. 2009

ELEMENTOS DE LA DIETA QUE MODULAN LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO

Fructosa

La fructosa es un monosacárido que está presente en forma natural en frutas y vegetales, en la sacarosa (azúcar de mesa) y muy especialmente en alimentos procesados como bebidas refrescantes y jugos que usan jarabe de maíz alto en fructosa como endulzante[8].

La fosforilación de la fructosa consume ATP, con depleción de ATP hepática y liberación de adenina, que finalmente se transforma en AU. Además, la fructosa podría aumentar indirectamente los niveles de AU y el riesgo de gota, incrementando la resistencia a la insulina y los niveles de insulina circulante, que reduce la excreción renal de AU[18].

La fructosa es el único hidrato de carbono que se ha demostrado que ejerce un efecto directo sobre el metabolismo del AU, aunque los resultados de estudios de la relación entre fructuosa y niveles de AU no son concluyentes. Pareciera necesaria una asociación entre una excesiva ingesta calórica y el consumo de fructuosa para originar hiperuricemia, sin embargo, se ha observado que el consumo de 200 g/día de fructuosa produce aumento significativoa del AU, contrarrestable con alopurinol; y se ha asociado el consumo de bebidas endulzadas y fructuosa con mayor riesgo de gota[8,19-21].

Un metanálisis de 21 estudios clínicos reportó que solo en el contexto de dietas hipercalóricas la ingesta muy elevada de fructosa (210-220 g/día) aumenta significativamente los niveles de AU; esto no se observa con dietas isocalóricas[20].

El principal problema es el consumo de bebidas edulcoradas gasificadas o no. El riesgo de incidencia de gota aumenta al doble con el consumo de 2 o más refrescos al día en comparación con las personas que toman menos de una bebida al mes, y se multiplica por 6 en los consumidores de más de 4 bebidas diarias, mientras que el consumo de bebidas bajas en calorías, con o sin cafeína, no se asocia con un aumento del riesgo de gota[20,22,23]. Estos datos sugieren que existe un umbral de fructuosa para la producción de

una depleción ATP/AMP lo cual lleva a un aumento de las concentraciones de AU.

Aunque los estudios transversales soportan que el mayor consumo de bebidas endulzadas aumenta los niveles de AU que inducen a enfermedad renal, un análisis longitudinal publicado en 2010 no pudo demostrar esta relación y concluyó que el mayor consumo de bebidas endulzadas aumenta la prevalencia más no la incidencia de hipeuricosuria y enfermedad renal[24].

Resulta difícil determinar si el aumento de AU en relación con las bebidas edulcoradas se debe solo a la fructosa o a algún otro componente de la bebida, a la cantidad de fructosa, al aporte calórico total de la dieta o bien que el consumo de bebidas edulcoradas podría ser un marcador de estilo de vida poco saludable[8].

Fibra

El estudio de la relación entre un mayor consumo de fibra y menor nivel de AU no cuenta con conclusiones definitivas. El mecanismo propuesto es la inhibición de la absorción de adenina o purina ocasionado por la fibra dietética. El consumo elevado de fibra se asoció en forma significativa con un menor riesgo de hiperuricemia en población americana entre 20 y 80 años de edad pero no con menor riesgo de gota[21,25].

Café

El consumo de café a largo plazo disminuye los niveles de insulina e incrementa la sensibilidad a esta, mecanismo que puede explicar la reducción del riesgo, ya que la insulina reduce la excreción renal de AU. Además la cafeína es una metil xantina que puede inhibir a la xantina oxidasa, por lo tanto, su mecanismo de protección contra la hiperuricemia podría ser similar al del halopurinol. Un estudio observacional en hombres entre 40 y 75 años de edad reportó que el mayor consumo de café (no de té) a largo plazo se asocia a menor riesgo de padecer gota[26].

Grasas

No existen evidencias concluyentes sobre el efecto beneficioso de los suplementos de ácidos grasos omega-3 de origen vegetal en la prevención de los ataques agudos de gota o los niveles séricos de ácido úrico[27].

Alcohol

La hiperuricemia inducida por el alcohol se relaciona con el incremento en la producción del AU y la reducción en su excreción. El alcohol produce la degradación del trifosfato adenosina a adenosina monofosfato, la cual se convierte en AU. El lactato generado por el consumo de alcohol aumenta la reabsorción tubular proximal de urato e interfiere con su excreción urinaria.

El ayuno producido indirectamente por el consumo de alcohol induce cetoacidosis; los cetoácidos compiten con el urato en la secreción y activan la reabsorción tubular proximal de urato, lo que activa el transportador de urato -1 (URAT1) responsable de la reabsorción[12].

Se ha demostrado el aumento del riesgo de gota con la ingesta de alcohol, el cual varía dependiendo del tipo de bebida. El mayor consumo de cerveza (2 o más por día) eleva el riesgo en 2,5 veces en comparación con su no consumo. El contenido de purina de la cerveza (5-8 mg/100 mL) es mayor que otras bebidas alcohólicas y es la única con un alto contenido de guanosina, purina de rápida absorción que eleva el AU, esta condición no se modifica en la presentación de cerveza ligera (5,6,12,28). Por cada incremento en 11,7 g de etanol, contenido en una cerveza, se incrementa en nivel de AU en 0,08mg/dl[5].

Respecto al vino, se ha observado que no incrementa el riesgo de gota, posiblemente por su contenido de sustancias antioxidantes y la adherencia a la dieta mediterránea de los consumidores de vino[16,29].

Vitamina C

Aunque no se ha definido la indicación de vitamina C para la prevención o manejo de la hiperuricemia, desde la década de los 90 se ha observado su efecto uricosúrico[12]. Un estudio realizado en 2005 observó que 500 mg/día de vitamina C se asocia a menores valores de AU y una reducción de AU en pacientes con hiperuricemia con un consumo de proteínas, alimentos ricos en purinas y lácteos similar a los que recibieron placebo[30]. Esto se puede explicar por un doble mecanismo: incremento de la secreción renal del

AU y reducción en su reabsorción renal por mecanismo de unión competitiva.

En estudios que evalúan riesgo de padecer gota, las altas dosis de vitamina C se han asociado a menor riesgo[26,31].

TABLA 3 FACTORES DIETÉTICOS ASOCIADOS AL RIESGO DE HIPERURICEMIA. MECANISMOS DE ACCION PROPUESTOS

	Factores asociados a mayor riesgo		
	Purinas exógenas	Purinas endógenas	Eliminación renal de AU
Carnes rojas	↑		↓
Pescado	↑		
Alcohol	↑	↑	↓
Bebidas azucaradas		↑	↓
Jugos y frutas ricas en fructosas		↑	
	Factores asociados a menor riesgo		
	Purinas exógenas	Purinas endógenas	Eliminación renal de AU
Legumbres y verduras		↓	↑
Lácteos descremados			↑
Café		↓	
Vitamina C			↑

Fuente: modificado de de: Álvarez-Lario B., Alonso-Valdivielso J. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta. Nutr Hosp. 2014;29(4):760-770

Efectos de la actividad física en el nivel de ácido úrico

La actividad física ha sido prácticamente ignorada con respecto a la prevención de la gota. Se ha observado menor incidencia de gota en hombres con actividad física regular y dieta sana. Los hombres más delgados, con mayor porcentaje de masa muscular y activos muestran menores niveles de AU. A mayor peso corporal, Índice de Masa Corporal (IMC) y circunferencia abdominal, mayores niveles de AU. Se ha observado 16 veces más riesgo de sufrir de gota en hombres con IMC >27.5[32]. En adultos mayores la actividad física moderada se ha asociado a niveles de AU significativamente menores y aunque la actividad física no representa un factor independiente de riesgo para la gota, su efecto en la ganancia de peso puede ser ùtil en la prevención de la misma[16].

RECOMENDACIONES NO FARMACOLÓGICAS

A pesar del probado y efectivo uso de fármacos en la reducción del nivel del nivel de AU, las recomendaciones destinadas a promover un estilo de vida saludable deben ser parte del tratamiento integral de los pacientes con hiperuricemia. El objetivo, además

de disminuir y mantener el nivel de AU, es promover un estado de salud óptimo y prevenir las comorbilidades descrita en estos pacientes: enfermedad cardiovascular, obesidad, síndrome metabólico, dislipidemias e hipertensión arterial.

Las recomendaciones dietéticas actuales se asemejan a un plan de alimentación saludable sugerido para la mayoría de la población. Además de ayudar a mantener un peso saludable y evitar varias enfermedades crónicas asociadas, puede contribuir a una mejor gestión global de la salud.

Una dieta apropiada ayuda a controlar la producción y la eliminación de AU. La obesidad también es un factor de riesgo para la hiperuricemia, por lo que la pérdida de peso puede ayudar a reducir el riesgo las complicaciones asociadas. Un adecuado plan nutricional reduce la ingesta de alimentos ricos en purinas, como los productos de origen animal, lo que ayuda a controlar la producción de AU. Debe limitarse el alcohol, especialmente cerveza, Si hay sobrepeso u obesidad, se recomienda perder al menos un 10% del peso. Sin embargo se debe evitar la pérdida rápida de peso y los períodos prolongados de ayuno puesto que aumentan la hiperuricemia catabólic y pueden ocasionar una crisis aguda de hiperuricemia[27]. Se debe recomendar la ingesta de abundantes líquidos para ayudar a eliminar el AU. Se deben evitar las dietas de pérdida de peso altas en proteína.

Recomendaciones generales

• Evitar los alimentos muy ricos en purinas, como las vísceras, el arenque, las anchoas.

• Limitar el consumo de carne roja y pescado. La carne roja (ternera, cerdo y cordero), los pescados grasos y mariscos (atún, camarón, langosta y vieiras).

• Reducir el consumo de grasa. La grasa saturada disminuye la capacidad del cuerpo para eliminar el AU. La elección de las proteínas de origen vegetal, como frijoles y legumbres, y productos lácteos sin grasa ayudará a reducir la cantidad de grasas saturadas en la dieta. Las comidas ricas en grasas también contribuyen a la obesidad, que frecuentemente está asociada a la hiperuricemia.

• Limitar o evitar el alcohol. El alcohol interfiere con la eliminación del AU del cuerpo. La cerveza, en particular, se ha relacionado con hiperuricemia aguda. Si hay hiperuricemia se debe eliminar el consumo de alcohol.

• Limitar o evitar los alimentos endulzados con jarabe de maíz, producto rico en fructosa, como los refrescos o jugos de fruta artificiales, los jugos 100% fruta no parecen estimular la producción de ácido úrico.

• Elegir carbohidratos complejos. Consumir más granos enteros, frutas y verduras, menos carbohidratos refinados, como el pan blanco, pasteles y dulces.

• Beber mucho líquido, especialmente agua. El agua puede ayudar a eliminar el AU del cuerpo. Lo ideal es de 8 a 12 vasos al día. Un vaso es de 8 onzas (237 ml).

Siguiendo estas recomendaciones nutricionales, se puede ayudar a limitar la producción de AU del cuerpo y aumentar su eliminación. No es probable que baje la concentración de AU en la sangre lo suficiente como para ser el tratamiento único de la hiperuricemia sin medicación, pero puede ayudar a disminuir el número de ataques y limitar su gravedad.

Además de las recomendaciones dietéticas para la hiperuricemia y la limitación de las calorías totales, agregar el ejercicio diario moderado, como caminar a paso ligero, constituye una herramienta ideal para alcanzar y mantener un peso saludable.

En la tabla 4 se presenta un esquema de las recomendaciones no farmacológicas de acuerdo a su nivel de evidencia.

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS:
MEDIDAS GENERALES: CAMBIO DE ESTILO DE VIDA Y DIETA EN PACIENTES CON GOTA
Grados de evidencia para las recomendaciones

Nivel A: Soportados por múltiples estudios clínicos randomizados o metanálisis
Nivel B: Derivados de estudios clínicos aislados randomizados o no randomizados
Nivel C: Opinión de consenso de expertos, casos clínicos o guías

- Pérdida de peso en pacientes obesos , para alcanzar el IMC adecuado
- Dieta saludable * Eliminar el hábito tabáquico
- Ejercicio (entrenamiento físico) * Mantenerse bien hidratado **C**

Tabla 4

EVITAR	LIMITAR	AUMENTAR
Carnes provenientes de órganos ricos en purinas (riñones, hígado, mollejas) **B**	Tamaño de las raciones de: . Carne de res , cordero, cerdo . Mariscos con alto contenido de purinas (sardinas, langostas, camarones, etc) **B**	*Alimentos lácteos bajos en grasa o sin grasa **B**
*jarabe de maíz alto en fructosa, refrescos, bebidas saborizadas **C**	*Raciones de jugos de frutos naturales *Azúcar, bebidas con edulcorantes y postres *Sal , incluyendo el contenido en las salsas **C**	*Vegetales **C**
*Evitar el exceso de alcohol: definido como más de 2 tragos al día en los hombres y 1 trago en las mujeres en todos los pacientes con gota **B** *Evitar cualquier ingesta de alcohol durante episodios de crisis gotosa, estado avanzado de la enfermedad o niveles de ácido úrico no controlados **C**	*Alcohol, principalmente cerveza, vino y otras bebidas dulces **B**	

Fuente: Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T y cols. American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis Care Res 2012;64(10):1431-46

REFERENCIAS

1.- Mallamaci F, Testa A, Leonardis D, Tripepi R, Pisano A, Spoto B, et al. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. J Hypertens 2014; 32 (8):1621-8

2-Álvarez-Lario B., Alonso-Valdovielso L. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta.Nutr Hosp. 2014;29(4):760-770

3- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. N Engl J Med. 2004;350(11):1093-103.

4-Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. J Rheumatol 2002;29:1350-1355

5- Yu KH, See LC, Huang YC, Yang CH, Sun JH. Dietary factors associated with hyperuricemia in adults. Semin Arthritis Rheum. 2008; 37(4):243–50.

6-Choi HK, Liu S, Curhan. Intake of purine-rich foods,protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the third national health and nutrition examination survey. Arthr Rheum. 2005; 52:283–289

7- Villegas R, Xiang YB, Elasy T, Xu WH, Cai H, Cai Q, Linton MF, Fazio S, Zheng W, Shu XO. Purine-rich foods, protein intake, and the prevalence of hyperuricemia: the Shanghai Men's Health Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012 ;22(5):409-16

8- Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, Walker M, McNeill G, Wright AF, Rudan I, Dunlop MG, Campbell H. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a crosssectional study. PLoS ONE, 7, e38123 (2012).

9-Frank H, Graf J, Amann-Gassner U, Bratke R, Daniel H, Heemann U, Hauner H. "Effect of shorttermhigh-protein comparedwith normal-protein diets on renal hemodynamics and associated variables in healthy youngmen, Am J Clin Nutr. 2009 ;90(6):1509-16.

10-Choi HK, Curhan G. Gout: epidemiology and lifestyle choices. Curr Opin Rheumatol ;2005 (17): 341–345.

11-Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 165-72.

12- Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(2):193-8.

13-Fam AG . Gout: excess calories, purines, and alcohol intake and beyond. Response to a urate-lowering diet. J Rheumatol. 2005; 32:773–777

14-Magiorkinis G, Koutsogeorgopoulou L, Kassimos D. Mediterranean diet intervention for patients with hyperuricemia: a pilot study. Chatzipavlou M, Rheumatol Int. 2014;34(6):759-62.

15-Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. Ann Rheum Dis 2000;59:539-43.

16-Chrysohoou C, Skoumas J, Pitsavos C, Masoura C, Siasos G,Galiatsatos N, Psaltopoulou T, Mylonakis C, Margazas A, Kyvelou S, Mamatas S, Panagiotakos D, Stefanadis C. Longterm adherence to the mediterranean diet reduces the prevalence of hyperuricaemia in elderly individuals, without known cardiovascular disease: the Ikaria study. Maturitas 2011;70(1):58–64

17-Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K, Yamaoka N. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. Biol Pharm Bull. 2014;37(5):709-21.

18-Wang DD, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Chiavaroli L, Ha V,Cozma AI y cols.The effects of fructose intake on serum uric acid vary among controlled dietary trials. J Nutr 2012; 142: 916-23.

19-Perez-Pozo SE, . Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. Int J Obes 2010;34:454–61

20-Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. BMJ. 2008 ; 336(7639):309–312.

21-Sun SZ, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW.Lack of association between dietary fructose and hyperu -ricemia risk in adults. Nutr Metab 2010; 7: 16

22- Choi HK, Willett W, Curhan G. Fructose-rich beverages and risk of gout in women. JAMA 2010; 304: 2270-8.

23-Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA, Cadzow M, Merriman ME, Topless R, Gow P, Harrison A, Highton J, Jones P, Stamp L, Dalbeth N, Merriman TR. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. Ann Rheum Dis. 2014;73(12):2101-6.

24- Bomback AS, Derebail VK, Shoham DA, Anderson CA, Steffen LM, Rosamond WD, Kshirsagar AV. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kid-

ney disease. Kidney Int. 2010;77(7):609-1625- Lyu LC, Hsu CY, Yeh CY, Lee MS, Huang SH, Chen CL. A Case-control study of the association of diet and obesity with gout in Taiwan. Am J Clin Nutr 2003; 78: 690-701.

26-Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a
prospective study. Arthritis Rheum. 2007; 56(6):2049–2055.

27-Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Se consiguen en http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_526_Manejo_gota_compl.pdf. Consultado julio 2015

28-Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett WC, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. Lancet 2004;363:1277–81.

29-Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Care Res 2004; 51:1023–1029

30-Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid. Arthritis Rheum 2005; 52:1843–1847

31-Choi HK, Gao X, Curhan G. Vitamin C intake and the risk of gout in men: a prospective study. Arch Intern Med. 2009;169(5):502–507.

32- Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. Am J Clin Nutr. 2008;87(5):1480-7.