

Medicent Electrón 2024;28:e4230

ISSN 1029-3043

Artículo de Revisión

Ácido úrico: ¿Marcador o factor de riesgo de enfermedad cardiovascular?

Uric acid: a marker or a risk factor for cardiovascular disease?

Katia Hurtado González¹ <https://orcid.org/0009-0005--2176-1305>

Jorge Luis Cabrera Llano^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8301-4309>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: jorgelcl@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares están entre las primeras causas de muerte a nivel mundial, y a menudo, cursan con hiperuricemia asintomática.

Objetivo: Ofrecer información actualizada sobre hiperuricemia asintomática y su relación con la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares.

Métodos: Se realizó una revisión actualizada de la bibliografía a través de los motores de búsqueda en las bases de datos: PubMed, Medline y SciELO, en el periodo comprendido del año 2020-2024. Se utilizaron como descriptores de búsqueda: hiperuricemia, mecanismo fisiopatológico, factores de riesgo,



hipertensión y enfermedad cardiovascular. Se incluyeron en la revisión 28 artículos en inglés y dos en español.

Conclusiones: Los diferentes mecanismos patofisiológicos relacionados con los niveles plasmáticos de ácido úrico y sus interconexiones, lo señalan como marcador de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares, particularmente, en individuos hipertensos; pero, todavía los resultados no son definitivos, de ahí que se necesite mayor número de investigaciones.

DeCS: ácido úrico; factores de riesgo de enfermedad cardiaca; hipertensión.

ABSTRACT

Introduction: arterial hypertension and cardiovascular diseases are among the leading causes of death worldwide and often occur with asymptomatic hyperuricemia.

Objective: to provide updated information on asymptomatic hyperuricemia and its relationship with arterial hypertension and cardiovascular diseases.

Methods: an updated review of the literature was conducted using the search engines from PubMed, Medline and SciELO databases between 2020 and 2024. Hyperuricemia, pathophysiological mechanism, risk factors, hypertension and cardiovascular disease were the search descriptors used. A number of 28 articles in English and two in Spanish were included in the review.

Conclusions: the different pathophysiological mechanisms related to plasma uric acid levels and their interconnections indicate that uric acid is an independent risk marker for cardiovascular diseases, particularly in hypertensive individuals; however, the results are still not definitive, hence the need for more research.

MeSH: uric acid; heart disease; arterial hypertension.

Recibido: 9/07/2024

Aprobado: 10/09/2024



INTRODUCCIÓN

La hipertensión es la enfermedad no transmisible más común en la atención primaria y un factor de riesgo importante que conduce a infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y muerte por estas causa.⁽¹⁾ Según informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la hipertensión arterial afecta a uno de cada tres adultos en el mundo y alrededor de 1 300 millones de personas; de ellos, unos mil millones viven en países en vías de desarrollo.⁽²⁾

En Cuba, las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte (296,7/100 000 habitantes) con una alta prevalencia de hipertensión arterial (228,5/1 000 habitantes para ambos sexos). Hay un marcado incremento de su incidencia en el grupo de 60-64 años (756,8/1 000 habitantes para ambos sexos) y la provincia de Villa Clara ocupa el cuarto lugar de prevalencia de hipertensión arterial (HTA).⁽³⁾

Es frecuente encontrar hiperuricemia en pacientes con HTA, enfermedad cardiovascular (ECV) o ambas; en las últimas décadas ha habido mucho interés en cuanto a esta alteración y su asociación con diferentes desórdenes clínicos. Además de la gota, HA y ECV se ha investigado la relación ácido úrico (AU) y enfermedad de Alzheimer, el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la enfermedad renal crónica, deterioro cognitivo y otros.⁽⁴⁾

El AU es el producto final del catabolismo de los nucleótidos purínicos y del reciclaje de bases nitrogenadas en los seres humanos. Su concentración en sangre puede aumentar por ingestión de dietas ricas en purinas, ingestión de fructosa, bebidas alcohólicas, síndrome de lisis tumoral o fármacos específicos (quimioterapia y pirazinamida), mutaciones en los genes que codifican la enzima fosforibosil-pirofosfato sintetasa o hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, y disminución de la excreción de AU en las enfermedades renales. Dos tercios de la excreción de AU provienen del riñón y un tercio del tracto intestinal.^(5,6) Tanto el



aumento como la disminución de la concentración de AU en la sangre, pueden estar relacionado con daño vascular y enfermedades derivadas del mismo; algunos estudios han reportado curvas de tipo J, lo cual indica que ambos extremos pueden tener efectos adversos.^(7,8)

La hipertensión, el síndrome metabólico, la enfermedad renal crónica, el índice de masa corporal alto y la obesidad, también son factores de riesgo de hiperuricemia. Por otro lado, la resistencia a la insulina afecta el aclaramiento renal del AU y produce hiperuricemia.^(9,10,11)

Los estudios en diferentes poblaciones han mostrado que la hiperuricemia asintomática es frecuente. En una investigación realizada por Zhang y cols.⁽¹⁾ que incluyó 3 505 individuos hipertensos del suroeste de China, con edades entre 50 – 79 años, hubo una prevalencia total de hiperuricemia de 18,2 %. Un estudio transversal que incluyó más de 50 000 niños y adolescentes chinos de tres a 19 años, demostró alta prevalencia de hiperuricemia en población total, lo cual indica que es un problema de salud en ese país.⁽¹²⁾

Hasta finales de 2023 en Cuba, no hay publicaciones que muestren, aunque hay prevalencia de hiperuricemia asintomática en la población. Álvarez Prats y cols.⁽¹³⁾ en una investigación de 464 pacientes y 85 hospitalizados con enfermedad vascular periférica, encontraron una prevalencia de hiperuricemia de 27,6 % con predominio en el sexo femenino. Hernández Pedroso y col.⁽⁸⁾ hallaron en 89 pacientes clínicos graves con ventilación mecánica, una asociación de la hiperuricemia con la mortalidad hospitalaria, la presencia del síndrome de daño múltiple de órganos y mayor tiempo de ventilación mecánica.

Sin embargo, a pesar de estas publicaciones a pequeña escala, no hay resultados que relacionen mediante estudios longitudinales o transversales, a la hiperuricemia como factor causal o de riesgo de hipertensión o de enfermedad cardiovascular en ningún grupo poblacional cubano. Ungar y cols.⁽¹⁴⁾ investigaron los resultados del estudio del programa Ácido Úrico para la salud del corazón (URRAH) de 8 000 adultos con más de 65 años de edad y demostraron una



asociación independiente del AU sérico (AUS) con la mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular, y una curva J con mayor riesgo para los valores extremos de AUS.

El 22,3 % de las personas en Cuba tienen más de 60 años de edad,⁽³⁾ por lo que el monitoreo de los niveles de AU, orientar una vida saludable y crear más centros de atención multidisciplinaria al anciano sería de gran beneficio. Nuestro estudio tiene como objetivo, ofrecer una información actualizada sobre hiperuricemia asintomática y su relación con la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares, destacando los mecanismos de acción fisiopatológicos, y su relación con la clínica y terapéutica.

MÉTODOS

Para la realización de la presente actualización se priorizaron artículos publicados entre los años 2020 y 2024, en los idiomas español e inglés. Se consultaron las bases de datos bibliográficas PubMed/Medline y Scielo, mediante el motor de búsqueda Google Académico. En la estrategia de búsqueda se emplearon como palabras clave: hiperuricemia, mecanismo fisiopatológico, factores de riesgo, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Se identificaron 100 artículos, seleccionados con el propósito de conservar solo los que describieran mejor los elementos de la revisión, según los idiomas utilizados en la búsqueda. Finalmente, el estudio incluyó 30 artículos: 18 originales, 10 de revisión, un editorial y un comentario. Del total de artículos seleccionados, 28 son de autores extranjeros y dos nacionales.



DESARROLLO

Mecanismos pato-fisiológicos del ácido úrico

El AU se forma en las dos últimas etapas de degradación de las purinas a partir de la hipoxantina y la xantina, reacciones catalizadas por la enzima metaloproteína xantina óxido reductasa (XOR). En los mamíferos, esta metaloproteína puede interconvertirse de forma reversible en xantina deshidrogenasa y en xantina oxidasa, pero en condiciones de hipoxia o isquemia y otras condiciones patológicas aumenta la conversión a xantina oxidasa; esta utiliza el oxígeno en lugar del NAD⁺ como aceptor de electrones y trae por resultado, la formación de las especies reactivas del oxígeno (ERO).⁽⁵⁾

El AU tiene propiedades antioxidantes y pro-oxidantes. En el medio extracelular actúa como antioxidante y reacciona con los superóxidos, con el peroxinitrito o con el óxido nítrico (NO) formando alantoína, triuret o 6-aminouracilo, respectivamente. A diferencia de su comportamiento extracelular, en el medio intracelular, el aumento de la concentración de AU tiene acción pro-oxidante a través del aumento de actividad de la xantina oxidasa y de las NADPH oxidasas,⁽⁵⁾ pero también, por mediación de otros mecanismos como la disminución de los niveles de NO en el endotelio, activación de la oxidación de los lípidos a través de los peroxinitritos o estimulando biomarcadores pro-inflamatorios. La actividad de la XO y de las NADPH oxidasas tiene acción sinérgica con mayor producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), que pueden dar lugar a una señalización pro-inflamatoria a través de la cascada de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y contribuir, al estrés oxidativo y a la inflamación en las células del corazón y los vasos sanguíneos; ello favorece el desarrollo de aterosclerosis, hipertensión e insuficiencia cardíaca.⁽⁷⁾

También el aumento del AU y de las ERO se asocian con la activación de la proteína quinasa dependiente de AMP (AMP quinasa); puede provocar la activación por fosforilación del complejo objetivo de rapamicina-1 en mamíferos



(mTORC1) y suprimir la autofagia por medio de vías de señalización, desencadenando o acelerando alteraciones patológicas en los cardiomiocitos.⁽¹⁵⁾

Paralelamente, el aumento de AU y el consecuente aumento de las ERO promueven la oligomerización y la activación del inflamasoma NLRP3; el oligómero creciente se une a proteínas de la apoptosis que operan en cascada e inician la respuesta inflamatoria.⁽¹⁶⁾

Las ERO pueden activar la vía de señalización NF-κB (factor nuclear kappa B), que regula la expresión de genes proinflamatorios, incluida la proteína NLRP3. La sobre expresión de esta última puede conducir a una mayor formación de inflamasomas NLRP3. También, la vía de señalización PI3K-Akt (fosfoinosítido 3 quinasa-proteína quinasa B) puede influir en la activación del inflamasoma NLRP3 operando sobre la regulación de la autofagia. La activación de Akt inhibe la autofagia mediante mTORC1 e indica una interconexión entre estas vías de señalización celular.⁽⁷⁾

El estrés oxidativo y la inflamación crónica provocan el desacoplamiento de la NO sintetasa endotelial (eNOS), disminución de la síntesis de NO, provoca aumento de la formación de ERO, del daño oxidativo en los vasos sanguíneos, de la inflamación y de la formación de placas de ateroma, con el consecuente aumento del riesgo de HTA, aterosclerosis y enfermedad coronaria.⁽¹⁷⁾

La hiperuricemia también es responsable de la sobrecarga de calcio mitocondrial, debido a que activa el canal iónico TRPM2 (Transient Receptor Potential Melastatina 2) y ello provoca activación del inflamasoma NLRP3.⁽⁵⁾

En resumen, el aumento del AU y de las ERO pueden activar diferentes vías de señalización y el inflamasoma NLRP3. La activación desregulada del inflamasoma NLRP3 puede contribuir a la inflamación crónica y al desarrollo de HTA y ECV.

AU e hipertensión arterial

La asociación entre la hiperuricemia y la hipertensión arterial en seres humanos ha quedado establecida mediante diversas investigaciones. Por ejemplo, un



estudio transversal que incluyó a 33 785 adultos hipertensos, detectó alta prevalencia de hiperuricemia para el sexo femenino, en adultos mayores de 65 años y para individuos con baja tasa de filtración glomerular.⁽¹⁸⁾ Otro estudio transversal que involucró 305 pacientes diabéticos, 212 hombres y 93 mujeres, demostró una relación positiva significativa entre AUS y HTA en pacientes de la India con diabetes de recién aparición.⁽¹⁹⁾

Los resultados del estudio PAMELA (Presiones arteriales monitorizadas y sus asociaciones) mostraron una estrecha relación entre AU y presión sanguínea, independientemente de los patrones de fenotipo hipertensivo de aumento de la presión sanguínea. También documentan, que el incremento del AUS es un factor que favorece la aparición de hipertensión y de hipertrofia ventricular izquierda.⁽²⁰⁾

La mayoría de estas investigaciones indican, que la hipertensión es una de las características más comunes asociadas con la hiperuricemia. Sin embargo, no todas las investigaciones han demostrado la relación causal entre ácido úrico e hipertensión. La mayoría de los estudios aleatorios mendelianos han mostrado un resultado negativo en cuanto a la relación entre ambas variables, pues, aunque la hiperuricemia tiene un componente genético importante, el estilo de vida y la dieta del individuo es de gran importancia.⁽²¹⁾ Recientemente, un estudio bibliométrico de 111 artículos publicados en 71 revistas de impacto ha mostrado contradicción en cuanto a la relación AUS y riesgo de enfermedad cardiovascular coronaria; ello indica que se requiere de mayor número de investigaciones para establecer la relación causal entre este factor y el riesgo cardiovascular, de manera concluyente.⁽²²⁾

Una de las principales dificultades para determinar la asociación entre AU e hipertensión es la coexistencia de la hiperuricemia con otros factores de riesgo cardiovascular. Debido a los factores asociados a hiperuricemia, es difícil demostrar la causalidad entre AU y enfermedad cardiovascular, y puede llevar a cometerse errores.⁽²³⁾



En resumen, el creciente cúmulo de resultados a favor de la hiperuricemia, como marcador de riesgo independiente para desarrollar hipertensión se va consolidando, pero se requiere de mayor cantidad de ensayos clínicos aleatorios para determinar cómo se comporta esta asociación de acuerdo a la edad, los factores de riesgo, la distribución extra o intracelular del AU y la regulación, con el fin de determinar una conducta adecuada al considerar el riesgo de enfermedad cardiovascular.

AU y enfermedad cardiovascular

Numerosas investigaciones han estudiado la correlación entre los niveles de AUS y la ECV; muchas evidencian una asociación entre hiperuricemia e insuficiencia cardíaca (IC), HTA y enfermedad arterial coronaria.^(24,25) En una revisión sistemática y meta-análisis se demostró, un aumento importante del riesgo de muerte cardiovascular por cada 1mg/dL de aumento en los niveles de AU.⁽²⁶⁾ Otro meta-análisis que incluyó once estudios de incidencia de IC y 24 estudios de eventos adversos en pacientes con insuficiencia cardíaca, reveló que la hiperuricemia es un predictor independiente para que se produzca IC y eventos adversos; también mostró, que el tratamiento con hipouricemiantes no mejora el pronóstico de estos pacientes.⁽²⁵⁾

La importancia del AUS como marcador pronóstico en individuos que han tenido un síndrome coronario agudo es objeto de debate en la actualidad. No obstante, un meta-análisis que incluyó a 225 600 individuos con infarto de miocardio demostró, que los pacientes con hiperuricemia tuvieron mayor incidencia de eventos adversos a corto plazo y una mayor mortalidad por total causa en este grupo de pacientes.⁽²⁷⁾

Cuando se interpretan los resultados epidemiológicos del AUS como marcador de riesgo cardiovascular, tenemos que considerar la prevalencia, a menudo subestimada, de las condiciones de estilo de vida, sobrepeso/obesidad, resistencia a la insulina y otros factores de riesgo que también alteran los niveles



de AUS y aumentan simultáneamente, el riesgo cardiometabólico. Ello puede llevar a errores de interpretación de los resultados.⁽²³⁾

Relación entre AU y fibrilación atrial

La fibrilación atrial (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en ancianos. Hasta el momento, se plantea que los factores de riesgo como la edad, sexo, tabaquismo, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes, por sí solos, no explican el desarrollo de la FA. Un meta-análisis que incluyó a 504 958 participantes mostró que los niveles altos de AUS estuvieron asociados con la incidencia de fibrilación atrial.⁽²⁸⁾ Una investigación de cohorte en población de edad entre 30-60 años (Estudio AMORIS [riesgo apolipoproteína-Mortalidad]) mostró que el AUS elevado se asoció con mayor riesgo de FA, tanto para personas con enfermedad cardiovascular y factores de riesgo como para los individuos sanos. Ambos sexos han mostrado relación entre AUS y FA, pero las mujeres parecen tener mayor riesgo.⁽²⁹⁾

Límites de referencia para riesgo y eventos cardiovasculares

Muchas investigaciones recientes muestran una asociación positiva de la hiperuricemia con las enfermedades cardiovasculares y renales. Pero todavía, el punto de corte que marca los niveles dañinos de AUS no se ha definido. El límite común utilizado de 6 mg/dl en mujeres y de 7 mg/dl en hombres se estableció en base a pacientes gotosos y se basan en el punto de saturación del AUS (6,8 mg/dl a pH 7,4) que determina su precipitación en las articulaciones y riñones, y conduce a la forma clásica de la gota y no a los eventos cardiovasculares en individuos con hiperuricemia asintomática. En diferentes poblaciones hay distintos puntos de corte y son necesarias más investigaciones longitudinales para definirlos.

A pesar de las interrogantes que aún existen, con relación a considerar el AU como un marcador o factor de riesgo en individuos con hiperuricemia



asintomática, los resultados de Reborá y cols.⁽³⁰⁾ sugieren que en salas de terapia intensiva, el AU puede ser de ayuda para clasificar el riesgo cardiovascular y sus complicaciones en individuos con síndrome coronario agudo, porque es un biomarcador de fácil disponibilidad y de relativo bajo costo que ha mostrado influir negativamente en diferentes enfermedades.

CONCLUSIONES

Los diferentes mecanismos patofisiológicos del AU y la interconexión entre muchos de ellos, apuntan a considerar el AU como marcador de riesgo independiente, útil para la hipertensión y algunas enfermedades cardiovasculares; los diferentes factores de riesgo que influyen sobre los niveles de AUS, estilo de vida, factores genéticos y otros, dificultan arribar a conclusiones definitivas. Sin embargo, la incidencia de hiperuricemia a nivel mundial, y su asociación con la hipertensión y la ECV permiten considerar al AU como un marcador y/o factor de riesgo importante en estos individuos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang Y, Nie FQ, Huang XB, Tang W, Hu R, Zhang WQ, et al. High prevalence and low awareness of hyperuricemia in hypertensive patients among adults aged 50-79 years in Southwest China. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2022[citado 2023 en. 10];22:[cerca de 17 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8740372/pdf/12872_2021_Article_2427.pdf



2. Kario K, Okura A, Hoshida S MM. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res* [Internet]. 2024[citado 2024 abr. 10];47:[cerca de 4 pantallas]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41440-024-01622-w>
3. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud de Cuba [Internet];2022[citado 2023 en. 10]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
4. Wen SH, Arakawa H, Ikumi T. Uric acid in health and disease: From physiological functions to pathogenic mechanisms. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2024 [citado 2024 jul. 10];256:[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725824000354?via%3Dihub>
5. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, Neagu TP, Niculae A, Checherita IA. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];23(6):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8949471/>
6. Otani N, Ouchi M, Misawa K, Hisatome I, Anzai N. Hypouricemia and Urate Transporters. *Biomedicines* [Internet]. 2022[citado 2023 en. 20]; 10(3):[cerca de 12 pantallas.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8945357/>
7. Chen J, Li Y, Du C, Wei T, Shan T, Wang L. Protein kinases in cardiovascular diseases. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022[citado 2023 en. 20];135(5):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920453/pdf/cm9-135-557.pdf>



8. Hernández Pedroso W, Pérez Alejo JL, Chacón Montano D, Rittoles Navarro A, del Rosario Cruz L, Chibás Ponce E. Relación de los niveles séricos de ácido úrico, con la mortalidad y morbilidad en pacientes graves con ventilación mecánica. Rev Cubana Med Mil [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 20];50(4):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/1172/1047>

9. Hayee PA, Memon KA, Khan M, Samad A, Attaulla H, Ansari S. Association of Serum Uric Acid and Hypertension among Hypertensive Patients in Local Community. P J M H S [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];16(2):[cerca de 2 pantallas]. Disponible en:

<https://pjmhsonline.com/index.php/pjmhs/article/view/130/129>

10. Hisatome I, Li P, Miake J, Taufiq F, Mahati E, Maharani N, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease- Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. Circ J [Internet]. 2021[citado 2023 en. 20];85(2):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/85/2/85_CJ-20-0406/_pdf/-char/en

11. Nie G, Wan J, Jiang C, Hou S, Peng W. Correlation Analysis between Uric Acid and Metabolic Syndrome in the Chinese Elderly Population: A Cross-Sectional Study. Int J Endocrinol [Internet]. 2023 [citado 2024 en. 10];2023:[cerca de 7 pantalla]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9873429/pdf/IJE2023-8080578.pdf>

12. Raoa J, Yea P, Lub J, Chend B, Lie N, Huiying Z, et al. Prevalence and related factors of hyperuricaemia in Chinese children and adolescents: a pooled analysis of 11 population-based studies. Ann Med [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20]; 54(1):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9225777/pdf/IANN_54_2083670.pdf



13. Álvarez Prats M, Triana Mantilla ME. Comportamiento del ácido úrico en una casuística general y en pacientes con enfermedad vascular periférica. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. 2015 [citado 2023 abr. 20];16(1):37-43. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ang/v16n1/ang06115.pdf>
14. Ungar A, Rivasi G, Di Bari M, Casiglia AVE, Alessandro SM, Barbagallo CM, et al. The association of uric acid with mortality modifies at old age: Data from the uric acid right for heart health (URRAH) STUDY. J Hypertens [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];40(4):[cerca de 8 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10863659/pdf/jhype-40-704.pdf>
15. Agostini F, Bisaglia M, Plotegher N. Linking ROS Levels to Autophagy: The Key Role of AMPK. Antioxidants (Basel) [Internet]. 2023 [citado 2023 dic. 15];12(7):[cerca de 14 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10376219/pdf/antioxidants-12-01406.pdf>
16. Wang M, Lin X, Yang X, Yang Y. Research progress on related mechanisms of uric acid activating NLRP3 inflammasome in chronic kidney disease. Ren Fail [Internet]. 2022 [citado 2023 en.20];44(1):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9004527/pdf/IRNF_44_2036620.pdf
17. Panda P, Verma HK, Lakkakula S, Merchant N, Kadir F, Rahman S, et al. Biomarkers of Oxidative Stress Tethered to Cardiovascular Diseases. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];2022:[cerca de 15 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9249518/pdf/OMCL2022-9154295.pdf>
18. Liu J, Chen L, Yuan H, Huang K, Li G, Sun N, et al. Survey on uric acid in Chinese subjects with essential hypertension (SUCCESS): a nationwide cross-sectional study. Ann Transl Med [Internet]. 2021[citado 2023 en. 20];9(1):[cerca de 10 pantallas].Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33553320/>



19. Singh SK, Singh R, Singh SK, Iquebal MA, Jaiswal S, Singh A. Prevalence of Hyperuricemia and the Relationship Between Serum Uric Acid and Hypertension in New Onset Diabetic Patients: A Cross-Sectional Indian Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];15:[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9206514/>
20. Grassi G, Vanoli J, Facchetti R, Mancia G. Uric Acid, Hypertensive Phenotypes, and Organ Damage: Data from the Pamela Study. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];24(2):[cerca de 7 pantallas]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8858282/pdf/11906_2022_Article_1174.pdf
21. Kuwabara M, Kodama T, Kambay M, Andres-Hernando A, Borghi C, Hisatome I, et al. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases. *Hypertens Res* [Internet]. 2023 [citado 2023 dic. 15];46(7):[cerca de 13 pantallas]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41440-023-01273-3>
22. Zhong D, Hui Ch. Application of Mendelian randomization in the discovery of risk factors for coronary heart disease from 2009 to 2023: A bibliometric review. *Clin Cardiol* [Internet]. 2024 [citado 2024 en. 30];47(1):[cerca de 9 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10765999/pdf/CLC-47-e24154.pdf>
23. Kuwabara M, Kanbay M, Hisatome I. Tips and pitfalls in uric acid clinical research. *Hypertens Res*[Internet]. 2023[citado 2024 en. 20];46:[cerca de 5 pantallas].Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41440-022-01148-z>
24. Wang Y, Ouyang Y, Zhang Y Relationship between serum uric acid and hypertension in the general US population aged 20 years and older A cross-sectional study based on NHANES 2007 to 2016. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2023 [citado 2024 en. 20];102(38):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10519537/pdf/medi-102-e34915.pdf>



25. Qin Sh, Xiangn M, Gao L, Cheng X, Zhang D. Uric acid is a biomarker for heart failure, but not therapeutic target: result from a comprehensive metaanalysis. ESC Heart Fail [Internet]. 2024 [citado 2024 jun. 20];11:cerca de 13 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10804193/pdf/EHF2-11-78.pdf>

26. Miao L, Guo M, Pan D, Chen P, Chen Zh, Gao J, et al. Serum Uric Acid and Risk of Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med [Internet]. 2021 [citado 2023 abr. 20];8:[cerca de 14 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8715937/pdf/fmed-08-785327.pdf>

27. Rong J, Fang Ch, Chen X, Hong Ch, Lie H. Association of serum uric acid with prognosis in patients with myocardial infarction: an update systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 2023;23(1):[cerca de 17 pantallas]. Disponible en:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10583382/pdf/12872_2023_Article_3523.pdf

28. Wang X, Hou Y, Wang X, Li Z, Wang X, Li H, et al. Relationship between serum uric acid levels and different types of atrial fibrillation: An updated meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis [Internet]. 2021 [citado 2023 en. 20]22;31(10):[cerca de 10 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S093947532100257X?via%3Dihub>

29. Ding M, Nguyen Viet N, Gigante B, Lind V, Hammar M, Modig K. Elevated Uric Acid Is Associated With New-Onset Atrial Fibrillation: Results From the Swedish AMORIS Cohort. J Am Heart Assoc [Internet]. 2023 [citado 2024 en. 20];12(3):[cerca de 12 pantallas]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9973652/pdf/JAH3-12-e027089.pdf>



30. Rebora P, Centola M, Morici N, Sacco A, Occhino G, Viola G, et al. Uric acid is associated with acute heart failure presentation in acute coronary syndrome patients. Eur J Intern Med [Internet]. 2022 [citado 2023 en. 20];99:[cerca de 8 pantallas]. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S095362052200019X?via%3Dihub>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

