



Tres desafortunados enemigos de la salud de la población

Three unfortunate enemies of the health of the population.

Manuel González-Ortiz,¹ Elvira Graciela Alexanderson-Rosas,² María Guadalupe Castro-Martínez,³ Manuel Duarte-Vega,⁴ Juan Carlos Garnica-Cuéllar,⁵ Eduardo Márquez-Rodríguez,⁶ Esperanza Martínez-Abundis,¹ Luis Eduardo Morales-Buenrostro,⁷ Enrique Cuatláhuac Morales-Villegas,⁸ Alfredo Israel Servin-Caamaño²

¹ Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

² Departamento de Medicina Interna, Hospital General de México, Secretaría de Salud.

³ Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

⁴ División de Medicina Interna, Hospital Civil Juan I Menchaca, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

⁵ Departamento de Endocrinología, Centro Médico Nacional 20 Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁶ Dirección Médica, Instituto Jalisciense de Metabolismo, Guadalajara, Jalisco, México.

⁷ Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

⁸ Centro de Investigación Cardiomédica de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Resumen

Tres enfermedades con alta prevalencia en la población adulta, especialmente en México, son la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial y la hiperuricemia gota; entre ellas comparten características fisiopatológicas que favorecen su aparición como un conjunto en los pacientes y cuyos tratamientos van frecuentemente de la mano, lo que ha permitido que en las siguientes líneas puedan describirse tales enfermedades como los tres desafortunados enemigos de la salud de la población.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; hipertensión arterial; hiperuricemia; gota.

Abstract

Three diseases with a high prevalence in the adult population, especially in Mexico, are type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension and hyperuricemia gout; they share among them pathophysiological characteristics that favor their appearance as a group in the patients and whose treatments are frequently in the same way, the above mentioned has allowed that in the following lines can be described such diseases as the three unfortunate enemies of the health of the population.

KEYWORDS: Type 2 diabetes mellitus; Arterial hypertension; Hyperuricemia; Gout.

Recibido: 2 de junio 2019

Aceptado: 11 de junio 2019

Correspondencia

Manuel González Ortiz
uiec@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como

González-Ortiz M, Alexanderson-Rosas EG, Castro-Martínez MG, Duarte-Vega M y col. Tres desafortunados enemigos de la salud de la población. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):596-608.

<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.3251>



ANTECEDENTES

El organismo humano es una máquina casi perfecta donde los diversos tejidos, órganos y aparatos se ven íntimamente interconectados para mantener la homeostasis que permite la salud de un individuo; sin embargo, al romperse ese equilibrio de la naturaleza por algún trastorno genético o por la participación de un medio ambiente adverso y en ocasiones por ambos, aparece la enfermedad que se expresa de múltiples formas. Esta intercomunicación orgánica hace casi imposible que en el caso de la aparición de alguna enfermedad y en especial de las denominadas crónicas, no se vean afectadas otras áreas del ser, que pudieran considerarse incluso alejadas unas de otras; de ahí que en las siguientes líneas se describirán tres desafortunados enemigos de la salud de la población: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial e hiperuricemia-gota, que tienen mucho en común y cuyas características epidemiológicas, fisiopatológicas y de tratamiento van más allá de la sola coincidencia.

Epidemiología

Diabetes

La diabetes mellitus es un problema de salud muy importante y representa una las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo, afecta a las personas en edad productiva y les reduce la esperanza de vida. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) estimó en 2017¹ una prevalencia de diabetes mellitus de 425 millones de los adultos entre las edades de 20 a 79 años, con prevalencia mundial calculada de 8.8%. De continuar esta tendencia, para el año 2045, existirán 629 millones de personas con diabetes mellitus. El mayor incremento se producirá en las regiones donde la economía cambia de un nivel de ingresos bajos a otro de ingresos medios; además, se prevé que el número de personas en

edad laboral con diabetes mellitus aumentará a 438.2 millones. La prevalencia por género se estima en mujeres de 8.4% y de 9.1% en los hombres, con mayor prevalencia en el grupo de 65 a 79 años. Los cinco países con mayor número de personas con diabetes mellitus en orden descendente son: China, India, Estados Unidos, Brasil y México.

En México en 2016 se reportó una prevalencia de diabetes mellitus de 9.4% en adultos mayores de 20 años,² lo que equivalía a más de 6.4 millones de personas con el diagnóstico y se había incrementado a cerca de 60,000 casos más que en 2012.³ Por género, se reportó prevalencia global de 10.3% en mujeres y 8.4% en hombres; porcentajes que fueron diferentes de acuerdo con la localidad; en las zonas urbanas fue de 10.5 vs 8.2% y en las rurales de 9.5 vs 8.9%, respectivamente. En las mujeres, la mayor prevalencia de diabetes mellitus se observó en el centro del país (11.7%), mientras que en los hombres se observó en la región sur (11.2%).² En los adultos de 40 a 59 años la prevalencia se elevó en 39.6%, pero el mayor aumento se observó en la población de 60 a 69 años (32.7% en las mujeres y 27.7% en los hombres) que corresponde a incremento de 13.2% respecto al año 2012. La edad en que se establece el diagnóstico de diabetes mellitus aumentó de 47.3 años a 49.0 años entre 2000 y 2016.^{2,3}

La diabetes mellitus ha sido responsable de 10.7% de la mortalidad mundial; alrededor de 46.1% de las muertes por esta enfermedad en el grupo de 20 a 79 años ha afectado a personas menores de 60 años.¹ México tiene la mayor contribución a la mortalidad por diabetes en el continente americano y el tercer lugar en el mundo.⁴ A pesar de tan alarmantes datos, solo 15.2% reportó una medición de hemoglobina glucosilada fracción A1c (A1c) [12.1% en los hombres y 17.5% en las mujeres], 4.7% reportó medición de microalbúminuria y 20.9% de los

pacientes con diabetes mellitus reportó revisión de los pies en el último año.²

La diabetes mellitus tipo 2 se asocia con hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hiperuricemia-gota, lo que aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) como la enfermedad de arterias coronarias, el infarto de miocardio (IM), el evento vascular cerebral (EVC) y la enfermedad arterial periférica.¹ La prevalencia de la combinación de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial se reporta en 48.1%. Esta prevalencia aumenta a 50.4% si las personas viven en áreas urbanas y a 60% si tienen 60 o más años de edad. El 50.4% de las personas con diabetes mellitus también tienen diagnóstico médico previo de hipercolesterolemia, que aumenta a 52.6% si viven en zona rural y a 55.5% si tienen entre 40 y 59 años. El 40.4% de las personas con diabetes mellitus 2 tienen, además, obesidad; esta prevalencia aumenta a 49.7% si tienen entre 40 y 59 años.³

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una enfermedad crónica caracterizada por el incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias y es un factor de riesgo de ECV, como la EVC isquémica y hemorrágica, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardiaca (IC).⁵ Se considera la primera causa de muerte y discapacidad en el mundo. En el estudio del norte de Manhattan el porcentaje de ECV atribuible a hipertensión arterial fue de 32% en mujeres y de 19% en hombres y más elevado en población negra (36%) en comparación con la blanca (21%).^{5,6} La hipertensión arterial se considera la segunda causa de enfermedad renal crónica (ERC) después de la diabetes mellitus y contabiliza 34% de los casos de manifestación incidental de la ERC.^{5,6}

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que existen mil millones de personas

en el mundo que padecen hipertensión arterial, y es habitual que los pacientes tengan, además, otros factores de riesgo, como tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus 2 y dislipidemia, lo que incrementa el riesgo de ECV.⁶ Datos de la Organización de las Naciones Unidas muestran que uno de cada tres adultos en el mundo tiene hipertensión arterial. La Organización Panamericana para la Salud estima que durante los próximos 10 años ocurrirán aproximadamente 20.7 millones de defunciones por ECV en América, de las que 2.4 millones se atribuirán a la hipertensión arterial. Según datos del estudio de Framingham, la incidencia aumenta con la edad en varones (3.3 a 6.2) y en mujeres (1.5 a 6.8) en los rangos de edad de 30 a 39 y de 70 a 79 años,⁶ respectivamente, hecho observado en los reportes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012⁷ y confirmados en la ENSANUT medio camino 2016,² donde pudo evidenciarse en la primera una prevalencia total de 31.5%, en hombres de 32.4% y en mujeres de 30.7%, con mayor porcentaje en los adultos con obesidad (42.3%), que en adultos con índice de masa corporal (IMC) normal (18.5%), así como mayor en adultos con diabetes mellitus (65.6%) que sin ella. Se determinó que existían en México 22.4 millones de pacientes con hipertensión arterial de los que solo 5.7 millones estaban controlados. Del total de pacientes con hipertensión arterial 49.3% desconocía que padecía la enfermedad.² La encuesta llamada de medio camino concluyó que 25.5% de los adultos mexicanos tiene hipertensión arterial, de los que un poco más de la mitad conocía su diagnóstico al momento de realizar el estudio. De los adultos con diagnóstico médico previo de hipertensión arterial, casi la mitad de ellos tenía valores de presión arterial mayores de los considerados en control. Se observa que no han ocurrido cambios estadísticamente significativos en la prevalencia con respecto a 2012 y 17.3 millones de adultos mexicanos continúan con hipertensión arterial.⁷ Lo cierto es que la pre-



valencia en México de la hipertensión arterial es de las más elevadas en el mundo, aunque se observa estabilización de la tendencia creciente en los últimos años, pero es evidente que aún existe retraso en el diagnóstico oportuno y en el tratamiento específico de la enfermedad y de sus comorbilidades.^{2,5}

Hiperuricemia-gota

La prevalencia de gota varía entre 0.03 y 15% con valor promedio de 1-2% en los países occidentales. Su incidencia se estima en aproximadamente 1 o 2 por 1000 habitantes. Las diferencias reportadas en la bibliografía con frecuencia se relacionan con la metodología y el tipo de estudio realizado, hay que considerar que en los estudios de epidemiología de la gota no se aplican los criterios diagnósticos, sino que en la mayoría de los casos las estimaciones se realizan con base en un diagnóstico por referencia del propio paciente o a partir de datos existentes en las bases de datos administrativas, que en general muestran baja concordancia con los criterios diagnósticos.⁸

La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo. La prevalencia de hiperuricemia es de alrededor de 10%; aproximadamente 10% de los individuos con hiperuricemia padece gota y entre 80 y 90% de los pacientes con gota tienen hiperuricemia.⁸

Algunos autores comentan que al parecer existe incremento en la incidencia de la gota, aunque la validez de los estudios en los que se basan es baja. De todas formas, debido a la estrecha asociación de esta enfermedad con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y con la edad, es lógico pensar que la prevalencia puede estar en aumento.⁹ Diversos estudios han demostrado que el consumo de alcohol en

hombres y en mujeres se asocia con concentraciones más elevadas de ácido úrico y gota; así, el riesgo de padecer gota es 2.5 veces mayor entre los hombres que consumen 50 g o más de alcohol al día, comparados con los que no beben alcohol.¹⁰ Asimismo, la hiperuricemia-gota se relaciona con otras enfermedades, como litiasis renal, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus 2, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico y aumento del riesgo cardiovascular.^{11,12}

Se ha mencionado una prevalencia de hiperuricemia de 20 a 40% en pacientes con hipertensión arterial sin tratamiento y en aproximadamente 50 a 70% de los pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial. La gota prevalece en 2 a 12% de los pacientes con hipertensión arterial. La prevalencia de hiperuricemia se incrementa con el aumento de la presión arterial en la población en general y el riesgo de hipertensión arterial aumenta con el incremento de las concentraciones de ácido úrico.¹³

Por cada mg/dL de incremento en las concentraciones de ácido úrico, el riesgo de diabetes mellitus 2 aumenta entre 15 y 20%, independientemente de otros factores de riesgo de diabetes mellitus 2, como edad, IMC, consumo de alcohol o tabaco, niveles de actividad física, hipertensión arterial, concentraciones de glucosa, colesterol, creatinina sérica y triglicéridos.¹³

La carga que genera la hiperuricemia-gota es importante en términos sociales y económicos. Los pacientes con ataques de gota o con gota crónica tienen puntuaciones bajas en los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud, fundamentalmente en las áreas de dolor, limitación de la actividad y discapacidad. asimismo, la gota afecta negativamente la productividad laboral, especialmente en pacientes resistentes al tratamiento hipouricemiante.¹¹

Fisiopatología

Diabetes

El metabolismo del ser humano se enfrenta a un reto nodal, mantener el equilibrio entre la demanda energética y el consumo nutricio. Para su resolución se han gestado mecanismos integrativos que pasan del anabolismo al catabolismo, según las necesidades. La secreción de insulina y la acción de la insulina han provisto una respuesta a este conflicto central, en la búsqueda del entendimiento de la fisiopatología de la diabetes mellitus 2, que ha caminado por muy diversos paradigmas, porque en la actualidad se establece que al menos 11 anormalidades conllevan a la pérdida de la homeostasia de glucosa.^{14,15}

La resistencia a la insulina representa la punta de lanza de la patogénesis de las principales alteraciones crónicas de la sociedad moderna, entre ellas las que forman parte de la diabetes mellitus 2 y que junto con la falla en la secreción de la célula β se ven expresadas las diferentes influencias genéticas y ambientales; sin embargo, podemos proponer una descripción unificadora de su patogénesis.

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de las células del músculo, tejido adiposo e hígado, para captar la glucosa circulante en respuesta a la insulina.^{16,17} En un primer paso, esta falla se compensa con la hipersecreción de dicha hormona, lo que genera hiperinsulinismo compensatorio y persistente, que promueve la entrada de glucosa a la célula y suprime la producción de glucosa hepática. En este punto, se crea un periodo de adaptación de la célula β , para mantener la tolerancia a la glucosa en rangos normales. La hipersecreción puede generarse por replicación, neogénesis o por cambios en la tasa de supervivencia de la célula β .^{16,17} En un punto dado, la capacidad de adaptación se rompe y la apoptosis supera a la

replicación y neogénesis, lo que provoca la falla en su producción y, por ende, la disglucemia.

Existen factores moduladores de la respuesta insulínica. En sujetos con obesidad, el incremento de la lipólisis y los ácidos grasos circulantes vulneran la sensibilidad a la insulina en las células blanco y, en consecuencia, se incrementa la producción hepática de glucosa y triglicéridos. La acumulación de triglicéridos se acompaña de hiperglucemia y la cascada de citocinas. En este proceso la capacidad de generar homeostasia pasa desde la disglucemia, habitualmente posprandial, hasta la franca diabetes mellitus 2.^{17,18}

En la ruta de resistencia a la insulina con hiperglucemia e hiperlipidemia, se produce la sobreproducción de agentes reductores de la cadena mitocondrial y especies reactivas de oxígeno (ROS). Asimismo, se activa el complejo NADPH oxidasa, con lo que se crea un proceso de oxidación que pone en riesgo la viabilidad celular.

En este entorno y en condiciones de hiperglucemia, disminuye la expresión de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR) α , con la consecuente esterificación de los ácidos grasos, inhibición de la β -oxidación y la carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1, con acumulación de la manolil-CoA, propiciadores todos de muerte celular.^{15,18}

La hiperglucemia, de forma paralela a lo anterior, estimula la producción de citocinas inflamatorias, como la interleucina (IL)-1 α y β , el interferón γ (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), sumamente nocivos para la célula pancreática.

El estado de hiperinsulinismo con resistencia a la insulina favorece la liberación del péptido amiloide, que es antagónico a esa hormona y



genera la acumulación de depósitos fibrilares en los islotes, lo que disminuye su supervivencia.

Asimismo, a finales del decenio de 1960 apareció el trabajo de Perley y Kipnis y su grupo,¹⁸ que comparó la respuesta de la insulina entre una carga de glucosa oral *versus* una carga intravenosa, en el mismo se observa cómo en el primer caso existe respuesta insulínica intensa y aguda, fenómeno que no se replica en el estímulo intravenoso; a ello se le denominó efecto incretina. Posteriormente se descubrieron las hormonas responsables de esta acción, entre las que se encuentran el péptido similar al glucagón (GLP) 1, GIP (polipéptido inhibidor gástrico) y el GLP-2, cuya medicación basada en este sistema incretínico, ya sea por la inhibición de la enzima dipeptidil peptidasa (DPP) 4 que degrada al GLP 1 o por fármacos que mimetizan a esta última, es la que cubre mayor número de procesos fisiopatológicos.

El vertiginoso avance en el conocimiento de la diabetes mellitus 2 permite augurar el descubrimiento de nuevos puertos alterados en su fisiopatología y con ello múltiples posibilidades de intervención terapéutica que permitan mejorar los valores de control de la enfermedad y con ello incidir en la disminución de complicaciones derivadas de la misma.

Hipertensión

La patogénesis de la hipertensión primaria (esencial) permanece incierta, porque es el resultado de numerosas vías. Revisaremos de forma sucinta los aspectos básicos.

Gasto cardíaco. Resultado de la frecuencia de latidos minuto del corazón y el volumen de expulsión (sistólico), que depende, a su vez, de la capacidad de contracción del músculo y la magnitud del compartimiento de los vasos.¹⁹

Resistencia periférica. Regida por cambios anatómicos y funcionales en las arterias de calibre más pequeño y arteriolas.¹⁹

Volumen. Factor inicial en el proceso de la sobrecarga, donde la principal determinante suele ser la ingesta de cloruro de sodio; cuyo consumo puede superar su capacidad de excreción renal, que logra expandir el espacio extracelular y modificar el gasto cardíaco. Con el paso del tiempo este fenómeno modifica la resistencia periférica con el fin de normalizar el gasto; además de que el cloruro de sodio altera otros aspectos de tipo endocrino, paracrino y nervioso, que también modifican la presión arterial.^{20,21}

Sistema nervioso autónomo. Tiene dos tipos de receptores α y β . Los α son principalmente activados por noradrenalina y los β por adrenalina. Los α se encuentran en el músculo liso y producen vasoconstricción e incrementan la reabsorción de sodio en los túbulos renales. La estimulación de los β en el corazón eleva su frecuencia y la potencia de la contracción, que produce aumento en el gasto cardíaco, al mismo tiempo que favorece la liberación de renina en el riñón, en cambio, los β tienen el efecto contrario: vasodilatación.¹⁹

Sistema renina-angiotensina-aldosterona. La liberación de renina marca la activación del sistema, que en su mayor parte proviene de las arteriolas renales aferentes, los estímulos identificados más importantes para ello son: a) reducción en el transporte de sodio en el asa de Henle; b) estiramiento o reducción de la presión en la arteriola renal aferente; c) estimulación simpática de las células reninógenas. La renina en la circulación actúa en el angiotensinógeno para convertirlo en un decapéptido inactivo, angiotensina 1, que es convertido en el octapéptido activo, angiotensina II, por medio de una enzima convertidora, está última también modifica otros péptidos, como la bradicinina. La angiotensina II

se fija predominantemente a los receptores de tipo 1 (AT1) en las membranas celulares, lo que produce un efecto presor, estimula a las células del músculo liso en los vasos y la proliferación de miocitos, así como la secreción de aldosterona. Participa en el incremento de la presión arterial y también en el inicio de la aterosclerosis, hipertrofia cardiaca e insuficiencia renal. Caso contrario al estimular el receptor de tipo 2 (AT2) que induce vasodilatación, reduce la proliferación celular, incrementa la excreción de sodio y regula la filtración glomerular.¹⁹

Vasos sanguíneos. El diámetro y la capacidad de distensión en las arterias de resistencia son factores que contribuyen a la regulación de la presión arterial, en consecuencia, pequeñas reducciones en el diámetro interior aumentan la resistencia.

Otro punto es la elasticidad, que con la elevación de la presión arterial suele estar reducida y da como consecuencia que el incremento mínimo de volumen conlleve a un aumento significativo en la presión arterial; valorado esto con la presión de pulso.¹⁹

El endotelio vascular por la liberación de óxido nítrico con actividad vasodilatadora, antiaterogénica y antitrombótica es un mecanismo esencial en la alteración que conduce a vasoconstricción e incremento en la presión arterial.

Adipocinas. Son importantes en el paciente con obesidad abdominal, en quien ocurre aumento en su producción (leptina, IL-6, TNF- α), con un efecto inflamatorio y promotor de resistencia a la insulina, además de antagonizar adiponectina, que es la única con propiedades protectoras, como el incremento en la producción de óxido nítrico.

La endotelina 1, un potente vasoconstrictor, participa en la elevación de la presión arterial, se une a receptores conocidos como ETA y ETB, que

se encuentran en todo el organismo, al estimular los primeros se produce retención de sodio, contracción vascular, fibrosis, proliferación celular, con incremento del estrés oxidativo.

Genética. En aproximadamente 98% de los afectados se considera que existe un trastorno poligénico que interactúa con el medio ambiente, en muy raros casos se ha podido determinar una transmisión mendeliana.¹⁹

De acuerdo con la OMS la hipertensión arterial es la causa número 1 de morbilidad y mortalidad en los adultos en todo el mundo, de tal forma que la comprensión clara de su fisiopatología, su diagnóstico oportuno, independientemente de los criterios utilizados, y el tratamiento adecuado deberían llevar a los pacientes a las metas de control para disminuir sus complicaciones e incrementar el tiempo y calidad de vida.²²

Hiperuricemia-gota

En los humanos, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, de las que dos terceras partes se generan de manera endógena y una tercera parte resulta de factores exógenos (dieta rica en carnes, fructosa, jarabe de maíz o ambos; administración de tiazidas). Las purinas se convierten sucesivamente en inosina, hipoxantina, para luego, con la ayuda de la xantina oxidasa, pasen a xantina y finalmente convertirse en ácido úrico, que se filtra libremente en los glomérulos y después de pasar por absorción (segmento 1), secreción (segmento 2) y nuevamente absorción (segmento 3 del túbulo proximal), finalmente hasta 90% se reabsorbe; a pesar de esta alta reabsorción, de todo el ácido úrico que se elimina en 24 horas, 70% se elimina por el riñón, mientras que el restante 30% se elimina por vía gastrointestinal.²³

De esta manera, se entiende que del total de pacientes con gota, 90% corresponde a pacientes



con problemas de eliminación renal del ácido úrico, ya sea por algún grado de insuficiencia renal, medicamentos que disminuyen su eliminación o por incremento en la reabsorción tubular (las mutaciones de los transportadores tubulares son muy raras) y solo 10% de los pacientes tienen problemas de sobreproducción de ácido úrico.²³

La historia natural de la gota comprende cuatro etapas secuenciales, primero aparece la hiperuricemia asintomática (etapa 1), de no corregirse la hiperuricemia puede verse seguida por el ataque agudo de gota (etapa 2), caracterizado por dolor con inflamación y eritema, generalmente monoarticular (aunque puede ser poliarticular) y duración de 3 a 14 días, que de no tratarse adecuadamente, generará más de un ataque agudo de gota con episodios de gota intercrítica entre uno y otro ataque (etapa 3) y finalmente dará lugar a gota crónica tofácea (etapa 4), con depósito continuo de cristales de ácido úrico con formación de tofos subcutáneos, inflamación e, incluso, rigidez articular crónica.

Cada vez existe más evidencia del efecto negativo de la hiperuricemia en otras enfermedades crónico-degenerativas. Dos metanálisis encontraron que por cada mg/dL de ácido úrico mayor de 5 mg/dL existe 6-11% mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus.²⁴ Las concentraciones elevadas de ácido úrico correlacionan negativamente con la sensibilidad a la insulina (*Quantitative insulin sensitivity check index*, QUICKI; $r = -0.135$, $p < 0.001$) y correlacionan positivamente con resistencia a la insulina (*homeostasis model assessment of insulin resistance index*, HOMA-IR; $r = 0.164$, $p < 0.001$), además de vincularse con mayor secreción de insulina, pero con caída más rápida en la función residual de la célula β pancreática.²⁵

Además, la hiperuricemia-gota se vincula con mayor frecuencia de hipertensión arterial, IC, infarto de miocardio, EVC, así como mayor pro-

gresión de la enfermedad renal crónica, urolitiasis y finalmente con mayor mortalidad.²⁶ Gran parte de estos efectos se deben a que la xantin oxidasa aumenta los radicales libres de oxígeno, lo que incrementa el estrés oxidativo y ocasiona reducción endotelial de óxido nítrico. Por tanto, los inhibidores de la xantin oxidasa pudieran reducir la frecuencia de estos eventos cardiovasculares y renales, como lo han mostrado algunos estudios. Aún estamos en espera de los ensayos clínicos que corroboren estos hallazgos.²⁷

Tratamiento

Diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en conjunto con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) proponen un enfoque centrado en el paciente para elegir un agente farmacológico. Entre las principales consideraciones están la eficacia del medicamento, las comorbilidades que tenga el paciente, como ECV, IC y enfermedad renal crónica; así como el riesgo de hipoglucemia, el efecto en el peso, el riesgo de efectos adversos, el costo del tratamiento y las preferencias del paciente.²⁸

La mayoría de los pacientes deberán iniciar con metformina como monoterapia después del diagnóstico de diabetes mellitus 2 y deberán continuar con ella a lo largo de la enfermedad, a menos que muestren alguna contraindicación o no sea tolerada. Se puede combinar con cualquier otro antidiabético, existe amplia evidencia de su eficacia y seguridad, no es costosa y quizás pudiera reducir el riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares. Datos observacionales acumulados sugieren que puede ser segura con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 45 mL/min/1.73 m² o incluso menor, por lo que la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos autoriza su prescripción en TFG ≥ 30 mL/min/1.73 m² y deberá suspenderse si sobrevienen náuseas,

vómitos y deshidratación. Las concentraciones de vitamina B₁₂ deberán medirse con la administración a largo plazo de metformina y sobre todo en los pacientes con anemia y neuropatía periférica.^{29,30}

En los pacientes con ECV establecida, enfermedad renal crónica o ambas los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) y los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP-1) se recomiendan en el tratamiento, porque han mostrado beneficio cardiovascular y reducción de la progresión de la enfermedad renal crónica; asimismo, deberá preferirse un iSGLT2 si el paciente tiene IC o está en riesgo alto de padecerla, siempre y cuando la TFG sea adecuada.²⁸

Los inhibidores de la DPP 4 (iDPP4), los arGLP-1, los iSGLT2 y las tiazolidinedionas son prioritarios cuando se quiera minimizar el riesgo de hipoglucemia, como en la población adulta mayor. Deben preferirse combinaciones en una misma presentación cuando estén disponibles, tal es el caso de alogliptina más pioglitazona o de linagliptina con empagliflozina. Asimismo, los arGLP-1 y los iSGLT2 pueden promover pérdida de peso o minimizar su ganancia.^{28,31}

Cuando el costo sea un factor preponderante, las sulfonilureas y las tiazolidinedionas son la primera opción, incluso las combinaciones en una misma presentación generalmente reducen los costos, como metformina con sulfonilureas, con iDPP4 o con pioglitazona o, bien, iDPP4 como alogliptina con pioglitazona.^{28,31}

La administración temprana de insulina debe considerarse si existen datos de catabolismo, como pérdida de peso, síntomas de hiperglucemia o cuando la A1c sea mayor de 10% o la glucosa en sangre sea ≥ 300 mg/dL. Cuando se requiere un efecto importante en la reducción de la A1c con un tratamiento

inyectable, los arGLP-1 deben preferirse a la insulina basal.^{28,31}

Mientras la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes recomiendan iniciar terapia combinada dual en pacientes de diagnóstico reciente con A1c $\geq 1.5\%$ sobre su meta glucémica, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y el Colegio Americano de Endocrinología sugieren se inicie tratamiento con dos fármacos cuando la A1c es $\geq 7.5\%$ y señalan sea metformina más un arGLP-1 o un iSGLT2; sin embargo, también están a favor de que la elección del tratamiento sea individualizada y pudiera optarse por el manejo de acuerdo con la fisiopatología, donde se prefieren combinaciones farmacológicas que cubran varias alteraciones y sean disponibles en una misma presentación.^{28,31}

Por último, la intensificación del tratamiento en los pacientes que no logran la meta no debe retrasarse y los tratamientos deberán reevaluarse con intervalos regulares (cada tres a seis meses) para hacer los ajustes convenientes.^{28,31}

Hipertensión

A continuación se describen las recomendaciones más recientes para el control de la presión arterial, con especial atención en la recomendación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)³² y la recomendación 2017 encabezada por la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC).⁵

*Recomendación de la Asociación Americana de Diabetes.*³² El diagnóstico de hipertensión arterial se establece con cifras ≥ 140 mmHg, ≥ 90 mmHg (o ambas) de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. Las metas de control sugeridas son: a) < 140 mmHg y < 90 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente en todo individuo con



diabetes mellitus con riesgo estimado con la *Pooled Cohort Equation* (PCE) < 15% a 10 años y ECV; b) < 130 mmHg y < 80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente en todo individuo con diabetes mellitus con riesgo estimado con la PCE ≥ 15% a 10 años o con ECV.³³ Las tácticas sugeridas para el logro de las metas son: a) cuantitativas: si la presión arterial sistólica basal es < 160 mmHg se sugiere iniciar con un solo fármaco, si es ≥ 160 mmHg se sugiere iniciar con dos fármacos, de preferencia en una sola forma farmacéutica; en función de la respuesta se sugiere agregar un segundo, tercero o incluso cuarto fármaco coadyuvante de otra clase terapéutica. b) Cualitativas: se sugiere la administración de grupos farmacológicos con beneficio cardiovascular demostrado, como serían inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonista de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II), bloqueadores de los canales de calcio, clortalidona o hidroclorotiazida y β-bloqueadores, estos últimos en caso de cardiopatía isquémica o taquiarritmia coexistente; específicamente se sugiere como fármaco de primera línea un IECA o un ARA-II, nunca ambos, en caso de > 30 mg de albúmina/g de creatinina.

*Recomendación de la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y del Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC).*⁵ El diagnóstico de hipertensión arterial se establece con cifras ≥ 130 mmHg, ≥ 80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente (o ambas), lo que se considera un nuevo criterio. La meta de control sugerida es: a) < 130 mmHg y < 80 mmHg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente para todo individuo con o sin diabetes mellitus. Las tácticas sugeridas para el logro de la meta son: a) cuantitativas: si bien la Guía ACC/AHA promueve la administración de terapia combinada, mantiene el concepto de que si la brecha entre la presión arterial sistólica real y la meta es < 20 mmHg podría iniciarse con

un solo fármaco, si esa brecha es ≥ 20 mmHg se sugiere iniciar con dos fármacos de preferencia en una sola forma farmacéutica; en función de la respuesta se sugiere agregar un segundo, tercero o incluso cuarto fármaco coadyuvante de otra clase terapéutica. b) Cualitativas: en individuos con hipertensión arterial estadio I (130-139, 80-89 mmHg o ambas) con riesgo estimado con la PCE < 10% a 10 años se sugiere manejo no farmacológico y farmacológico en caso de que sea > 10%;³³ en individuos con hipertensión arterial estadio II (≥ 140, ≥ 90 mmHg o ambas), independientemente de su riesgo estimado por la PCE a 10 años, se sugiere la administración de grupos farmacológicos con beneficio cardiovascular demostrado (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), agonista de los receptores de angiotensina tipo II (ARA-II), bloqueadores de los canales de calcio, clortalidona o hidroclorotiazida y β-bloqueadores), estos últimos en caso de cardiopatía isquémica, taquiarritmia coexistente o ambas; se privilegia la administración de clortalidona sobre hidroclorotiazida y, al igual que la Guía ADA, se sugiere como fármaco de primera línea un IECA o un ARA-II, nunca ambos, en caso de > 30 mg de albúmina/g de creatinina. Esta guía subraya la importancia de la detección de hipertensión arterial de bata blanca, enmascarada y resistente con el uso (basado en el juicio clínico) del auto-monitoreo de la presión arterial en domicilio y el monitoreo ambulatorio de la presión arterial de 24 horas.

Desde la perspectiva de este artículo, las diferencias entre ambas guías son marginales, ambas reconocen la importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento óptimo de la hipertensión arterial, es claro que ambas recomiendan una meta terapéutica < 130/80 mmHg en el individuo en riesgo cardiovascular alto³³ y la administración de grupos farmacológicos con beneficio cardiovascular, renal o ambos demostrado. Sería apropiado aplicar cualquier guía, especialmente

en un país como México, donde el principal reto es el diagnóstico oportuno, para posteriormente plantear la táctica y las estrategias aquí revisadas.

Hiperuricemia-gota

Debido a que la gota es una enfermedad metabólica, los cambios en el estilo de vida son una de las pautas terapéuticas que deben implementarse a la par del tratamiento farmacológico, estas recomendaciones son: evitar o disminuir la ingesta de alcohol, control del peso, no fumar o suspender el hábito, inicio de actividad física de acuerdo con la valoración de cada paciente; en cuanto a la dieta se recomienda una ingesta baja de grasas (de preferencia consumo de grasas insaturadas o poliinsaturadas) y purinas (de 600 a 1000 mg al día y en caso de gota grave se puede recomendar más restrictiva: 100/150 mg al día). En cuanto al consumo de agua es preferente el alto consumo de líquidos con la finalidad de disminuir la precipitación renal de cristales, de no existir contraindicación alguna.³⁴

En relación con el tratamiento farmacológico, los antiinflamatorios no esteroides (AINES) y la colchicina son los medicamentos de primera elección en el ataque agudo durante una a dos semanas. La elección de los AINES deberá basarse en el hecho de no existir contraindicaciones para su prescripción, la vía de administración y la dosis, que pueden ser altas en las primeras 48 a 72 horas del episodio agudo y posteriormente continuar a dosis menores para completar el tiempo de elección de tratamiento.³⁴

La colchicina debe iniciarse en un lapso que comprenda las primeras 24 h de inicio del cuadro agudo acompañado de la administración de AINES. La dosis de colchicina recomendada varía de 0.5 hasta 6 mg/día, ésta es una dosis alta de colchicina que podría aumentar la posibilidad de efectos adversos, por lo que de forma general se recomienda una dosis baja de 1.5 mg/

día dividida en tres tomas. Aumentar la dosis de colchicina en pacientes que ya la toman para profilaxis de gota no se recomienda durante un nuevo ataque agudo.³⁵

Los esteroides pueden ser una opción en los pacientes que tengan contraindicación para administración de AINES o muestren resistencia del cuadro clínico. Se recomiendan dosis de 20 a 50 mg de prednisona de 5 a 10 días. En el caso de afección monoarticular puede utilizarse la administración intraarticular.³⁶

Por último, la indicación para iniciar el tratamiento para disminuir el ácido úrico es en sujetos con ataques recurrentes, artropatía, tofos, cambios radiológicos de gota, enfermedad renal crónica y litos de ácido úrico; sin embargo, de acuerdo con las nuevas guías clínicas mundiales existe un punto de acuerdo para alcanzar la meta de 6 mg/dL o menor al paso del tiempo, por lo que el inicio de terapia para disminuir el ácido úrico es necesario. Puede iniciarse alopurinol de acuerdo con la función renal, se sugiere iniciar con dosis de 100 mg/día y aumentar gradualmente cada una a dos semanas con dosis máxima de 900 mg/día. En los pacientes con efectos adversos a alopurinol o que no se alcanza meta terapéutica de ácido úrico menos de 6 mg/dL, una opción terapéutica es febuxostat, este fármaco es un potente inhibidor no purínico de xantin oxidasa aprobado para su administración desde 2009 en pacientes con hiperuricemia-gota.³⁷ En varios estudios con distribución al azar febuxostat demostró mayor eficacia y seguridad contra placebo y alopurinol para alcanzar metas terapéuticas y disminuir el tamaño de los tofos. Se han probado diferentes dosis de febuxostat de 40 hasta 120 mg/día; se ha reportado mayor descenso de las concentraciones de ácido úrico con febuxostat 40 mg/día comparado con alopurinol 300 mg/día.³⁸ En México solo existe la presentación de 80 mg y se administra una vez al día, misma que ha demostrado ser eficaz para



alcanzar metas terapéuticas, no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada y su efecto adverso más frecuente son las alteraciones de las pruebas de función hepática. En la actualidad el alopurinol y el febuxostat se consideran agentes de primera línea para el tratamiento de la gota. Una vez iniciado el alopurinol o el febuxostat para alcanzar metas terapéuticas en pacientes con gota es necesario iniciar profilaxis con colchicina o con dosis bajas de AINES durante seis meses.³⁶

CONCLUSIÓN

Como ha podido observarse en los párrafos anteriores nos encontramos cara a cara con tres desafortunados enemigos de la salud de la población que, al compartir diversas características epidemiológicas y fisiopatológicas, hacen que sus tratamientos estén interconectados y nos obligan a pensar en su conjunto cuando estamos frente a un enfermo en el consultorio, por lo que no deberíamos olvidarnos nunca de tan desaventurada asociación en todo momento.

REFERENCIAS

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 8th Ed. Recuperado de <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>, accesado 18 05 2019.
2. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Informe final de resultados. Recuperado de <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>, accesado 18 05 2019.
3. Rojas Martínez R, Basto Abreu A, Aguilar Salinas CA, Zárate Rojas E, Villalpando S, Barrientos Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud Pública Mex 2018;60:224-232.
4. Observatorio Mexicano de Enfermedades No Transmisibles (OMENT). Asumiendo el control de la diabetes. Recuperado de <http://oment.uanl.mx/wp-content/uploads/2016/11/FMidete-Asumiendo-Control-Diabetes-2016.pdf>, accesado 18 05 2019.
5. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2018;71:e127-e248.
6. Organización Mundial de la Salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo 2013. Recuperado de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf;jsessionid=F64B34CB841304BB2B4ADAAC58B6AA9F?sequence=1, accesado 18 05 2019.
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Recuperado de <https://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>, accesado 18 05 2019.
8. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HRJ, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. Ann Rheum Dis 2005;64:267-272.
9. Harrold LR, Saag K, Yood RA, Mikuls TR, Andrade SE, Fouaziz H, et al. Validity of gout diagnoses in administrative data. Arthritis Rheum 2007;57:103-108.
10. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum 2004;51:1023-1029.
11. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health related quality of life and higher health care utilization in US veterans. Ann Rheum Dis 2008;67:1310-1316.
12. Reyes Jiménez AE, Navarro J, Cruz Islas M, Castro D'Francis LJ, Langrave Gómez J, Narváez Pichardo C, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en relación con las concentraciones de ácido úrico. Med Int Mex 2009;25:278-284.
13. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. Am J Med 2012;125:679-687.
14. Samuel VT, Shulman GI. Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 2012;148:852-871.
15. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SF, Gavin JR, Aguirre RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β-cell centric classification schema. Diabetes Care 2016;39:179-186.
16. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004;24:816-823.
17. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF alpha and IL 6. Diabetes Res Clin Pract 2005;69:29-35.
18. Perley MJ, Kipnis D.M. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. J Clinical Invest 1967;46:1954-1962.
19. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. Lancet 2003;36:1629-1641.

20. Forman JP, Stamper MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009;302:401-411.
21. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: cochrane systematic review and meta analysis trials. *BMJ* 2013;346:f1325.
22. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Michel T, Michel A, et al. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
23. Andrade Sierra J, Flores Fonseca MM. Renal Handling of Uric Acid. *Contrib Nephrol* 2018;192:1-7.
24. Lv Q, Meng XF, He FF, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013;8:e56864.
25. Choi BG, Kim DJ, Baek MJ, Ryu YG, Kim SW, Lee MW, et al. Hyperuricaemia and development of type 2 diabetes mellitus in Asian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018;45:499-506.
26. Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH. Serum uric acid as a potential marker for heart failure risk in men on antihypertensive treatment: The British Regional Heart Study. *Int J Cardiol* 2018;252:187-192.
27. Pontremoli R. The role of urate lowering treatment on cardiovascular and renal disease: evidence from CARES, FAST, ALL HEART, and FEATHER studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33(supl 3):27-32.
28. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*;2019;42(Suppl. 1):S90-S102.
29. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668-2675.
30. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [internet]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugsSafety/ucm493244.htm>. Accessed 18 05 2019.
31. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloom garden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2019. Executive summary. *Endocr Pract* 2019;25:69-100.
32. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care*;2019;42(Suppl. 1):S103-S123.
33. Goff DC Jr, Lloyd Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation* 2014;129(25 suppl 2):S49-73.
34. Prevención, diagnóstico y tratamiento y referencia oportuna de hiperuricemia y gota. Guía de Práctica Clínica México. CENETEC; 2017. Recuperado de www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/...Gota/SSA_216_09_GOTAEVR.pdf, accesado 18 05 2019.
35. Schelesinger N. Treatment of acute goat. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:329-341.
36. Khanna P, Fitzgerald J. Evolution of management of gout: a comparison of recent guidelines. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:139-146.
37. Robinson P, Dalbeth N. Febuxostat for the treatment of hyperuricaemia in gout. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:1289-1299.
38. Ernst M, Fravel M. Febuxostat: a selective xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase inhibitor for the management of hiperuricemia in adults with gout. *Clin Ther* 2009;31:2503-2018.