

Ácido úrico: ¿Antioxidante o pro-oxidante? Su relación con la hipertensión arterial

Escuela Latinoamericana de Medicina.

Daríel Díaz Arce¹, Francisco Cabada Pérez²

¹Licenciado en Bioquímica. Profesor Asistente de Bioquímica Médica y Morfofisiología Humana. Diplomado en Balance Pro-oxidante/antioxidante: salud y enfermedad. ²Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente de Medicina Interna. Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr. Joaquín Albarrán Domínguez".

RESUMEN

Objetivo: Profundizar en los mecanismos antioxidantes y pro-oxidantes del ácido úrico y su relación con la presión arterial en el humano.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura a través de las bases de datos electrónicas: PUBMED, COCHRANE, LILACS y EBSCO, con las palabras clave: "uric acid", metabolism, hypertension, antioxidant, "blood pressure", hyperuricemia, "free radical", "rate constant" y sus combinaciones pertinentes. Se descartaron los artículos a los que no se pudo acceder de forma total.

Resultados: El ácido úrico no solo puede actuar como antioxidante al reaccionar con diversas especies reactivas del oxígeno, sino que también puede prevenir la oxidación de otras biomoléculas mediante el secuestro de metales de transición. A pesar de ello, la oxidación del ácido úrico forma un radical libre con capacidad oxidante intermedia entre los agentes antioxidantes clásicos y las especies reactivas del oxígeno. Por ello, la manifestación de sus propiedades redox puede depender de un equilibrio con la de otros antioxidantes del plasma o del interior celular. Las contradicciones sobre las propiedades antioxidantes del ácido úrico se hacen evidentes en los experimentos *in vivo* y en los estudios epidemiológicos, especialmente, en aquellos que lo relacionan con la hipertensión arterial.

Conclusiones: Aunque existen evidencias de las propiedades antioxidantes del ácido úrico no se debe descartar la posibilidad de cierta actividad pro-oxidante, especialmente, en ambientes donde existan bajas concentraciones de otros antioxidantes. Para solucionar estas discrepancias se deberán desarrollar nuevos estudios experimentales y clínico-epidemiológicos mejor controlados.

Palabras clave: Ácido úrico, antioxidantes, hipertensión.

INTRODUCCIÓN

Hace apenas unas décadas el ácido úrico (AU) era considerado un mero producto de excreción del metabolismo de las bases nitrogenadas púricas. Algunos estudios evolutivos relativamente recientes indican, que la capacidad de degradar el AU por el ser humano y algunos primates se perdió entre cinco y 23 millones de años atrás, en el período Miocénico (1). Ello, unido a un eficiente sistema de reabsorción renal del compuesto, que garantiza una concentración plasmática unas cuatro veces superior a las de los animales, lleva a considerar que existen otras posibles funciones para el AU, entre ellas: neuroestimulador y neuroprotector, regulación de la función del sistema inmune; mantenimiento de la presión arterial en situaciones de estrés nutritivo y antioxidante. Existen características particulares y evidencias para cada una

de estas propuestas; sin embargo, las tres primeras, se relacionan en mayor o menor medida con las propiedades redox del AU (2-10).

Un caso particular lo constituye la relación que guardan en el ser humano el AU y la presión arterial, a tal punto, que se plantea en la actualidad que la hiperuricemia asintomática puede ser un factor determinante en la aparición de la hipertensión arterial (HTA) (7). La HTA posee una estrecha relación con el estrés oxidativo y se manifiesta a nivel sistémico por el incremento de la oxidación de múltiples e importantes biomoléculas (11).

Teniendo en cuenta la importancia actual del tema y las contradicciones encontradas en la literatura, se realizó el presente trabajo, con el objetivo de profundizar en los mecanismos antioxidantes y pro-oxidantes del AU y su relación con la presión arterial en el ser humano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura entre marzo y diciembre de 2009, para lo cual se utilizó, primeramente, la base de datos electrónica Pubmed de Medline (<http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), por su fácil acceso y manejo de la información. Posteriormente, se incluyeron EBSCO (bases de datos Academic Search Premier y MedicLatina) (<http://web.ebscohost.com/ehost/selectdb?vid=1&hid=5&sid=501b9fc7-d74e-4b91-8804-54db0eeac269%40sessionmgr11>), LILACS (<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/>) y COCHRANE (<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php?lang=es>).

Dado el alto número de artículos que de una forma u otra citan al ácido úrico por diversos motivos, se limitó la búsqueda a los trabajos publicados en revistas arbitradas, en los idiomas inglés, español, portugués y francés. Las palabras clave se obtuvieron de los descriptores de asunto presentados en la base de datos DeCs (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). Las combinaciones de estas palabras se limitaron, preferentemente, al título de los artículos e incluyeron las siguientes: "uric acid" and metabolism, "uric acid" and hypertension, "uric acid" and antioxidant, "uric acid" and "blood pressure", hyperuricemia and hypertension, "uric acid" and "free radical", "uric acid" and "rate constant", "blood pressure" and hyperuricemia. También se buscaron los mismos términos en español en la base de datos correspondientes.

El acceso fue fundamentalmente por Internet, directamente a través del sitio de la revista en formato digital o por el portal de HINARI (<http://hinari-gw.who.int/whalecomextranet.who.int/whalecom0/hinari/en/journals.php>). Algunos artículos fueron solicitados directamente a sus autores u otros investigadores relacionados con la temática, vía correo electrónico. También algunos de los trabajos fueron localizados en formato impreso o digitalizado en la red nacional de bibliotecas de Cuba. Se incluyó además en la consulta una patente (<http://www.freepatentsonline.com/7056938.html>) y otras publicaciones relevantes encontradas en las referencias de cada trabajo leído y que tuviese la posibilidad real de acceso total.

Cada referencia se seleccionó cuidadosamente por su título, resumen y relevancia según los objetivos de la

presente investigación, así como por la posibilidad de acceso total a su información, ya fuera en formato digital o impreso. De los 142 artículos de esta selección previa, se pudo contar con 118 a texto completo, de estos, solo dos hacían una revisión crítica de las evidencias existentes sobre las propiedades antioxidantes del AU.

Por su adecuación y actualidad se seleccionaron finalmente 87 trabajos de los que se extrajeron y valoraron cuidadosamente las evidencias de las propiedades redox del AU y su posible relación con la hipertensión agrupándolos por diversos niveles de organización de la materia: nivel molecular (propiedades redox examinadas mediante reacciones químicas), nivel celular o tisular, y a nivel de organismo, lo que incluyó a los estudios epidemiológicos y experimentales en humanos.

RESULTADOS

Ácido úrico. Metabolismo y excreción

El AU es el metabolito final del catabolismo de las bases nitrogenadas púricas en el hombre, algunos primates, las aves y otros pocos animales ya que carecen de la enzima urato oxidasa la cual lo degrada hasta alantoína (figura 1).

Los niveles séricos de este compuesto están estrechamente controlados por mecanismos que aportan o reciclan el ácido úrico al plasma (catabolismo de bases nitrogenadas púricas, reabsorción renal) y por su excreción vía renal como sales de urato (12).

La concentración sérica del AU depende del género y puede modificarse con relativa facilidad en diferentes situaciones que afectan la eliminación renal (uso de diuréticos, consumo agudo de alcohol, ejercicio muscular intenso o situaciones de acidosis) y en aquellas que elevan su producción (ayuno prolongado, consumo de vísceras) (12).

En la formación del AU son de interés las dos últimas reacciones catalizadas por la xantina óxido reductasa; proteína intracelular de especial importancia en el endotelio vascular. La xantina óxido reductasa posee dos isoformas interconvertibles: la xantina deshidrogenasa y la xantina oxidasa. La conversión de xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa, puede desarrollarse de forma reversible o irreversible; la primera, implica la oxidación/reducción de la enzima, mientras que la

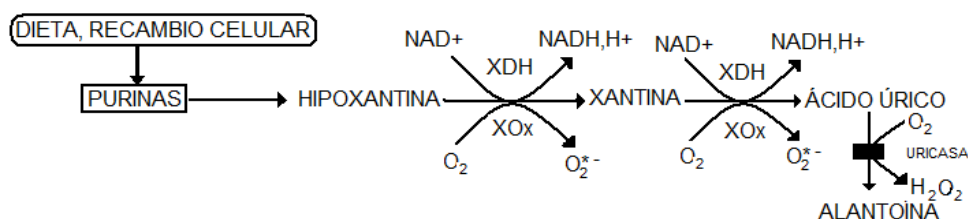


Figura 1. Metabolismo del ácido úrico. Nótese que la acción de la enzima Urato Oxidasa (Uricasa), cuyo gen está mutado en el ser humano, produce alantoína. (IMP: inosín monofosfato; NO*: óxido nítrico, NAD+: nicotín adenín dinucleótido oxidado; NADH: nicotín adenín dinucleótido reducido).

segunda la proteólisis parcial. Ambas isoformas pueden producir el anión superóxido, una especie reactiva potencialmente tóxica. La xantina deshidrogenasa lo produce bajo condiciones especiales, mientras que la xantina oxidasa lo genera normalmente como producto final de su acción (13, 14).

Propiedades redox del AU. Estudios a nivel de reacciones químicas

Las investigaciones sobre las propiedades antioxidantes del AU alcanzan auge en la década de los años 80 del siglo pasado. Los estudios iniciales muestran evidencias de la capacidad del AU de eliminar el radical hidroxilo (OH^{*}) y los lipoperóxidos; además, que a concentraciones y pH fisiológicos, es mejor eliminador de oxígeno singlete que uno de los antioxidantes de bajo peso molecular ya reconocido y estudiado, el ácido ascórbico (10).

La posibilidad de secuestrar metales de transición formando complejos estables, es otro de los mecanismos antioxidantes propuestos. La unión del AU con los iones del hierro (reconocido agente iniciador y propagador de la peroxidación lipídica) genera complejos bastante estables (constante de equilibrio del orden de 10¹¹), además de reducir significativamente el potencial redox del par Fe³⁺/Fe²⁺ (15). Estos resultados presuponen, que el AU podría actuar como un agente protector de la oxidación del ácido ascórbico mediado por metales de transición. Investigaciones posteriores apoyan tales hallazgos y sugieren, además, que el AU puede reaccionar directamente con otras importantes especies reactivas derivadas del oxígeno como el peroxinitrito, el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno, entre otros. La reacción con el óxido nítrico a pH y temperatura fisiológicas rinde diferentes compuestos, siendo de especial interés el 6-amino-uracilo que implica un daño oxidativo severo del AU. Este compuesto se ha detectado en suero y orina de personas sanas (16, 17).

El peroxinitrito reacciona a una velocidad relativamente baja con el AU. Esta reacción es unas 920 veces más lenta que la que ocurre entre el peroxinitrito y el hidrógenocarbonato (HCO₃⁻) a concentraciones y pH fisiológicos (18, 21).

La combinación de estos compuestos genera una es-

pecie intermediaria muy inestable que se descompone rápidamente en dióxido de nitrógeno (NO₂^{*}) y un radical carbonato según la siguiente reacción:



El NO₂^{*}, por su parte, es bastante reactivo y reacciona con el AU a una velocidad considerable (tabla 1). El radical carbonato es también altamente reactivo, aunque aún se esperan por los estudios cinéticos al respecto.

El AU posee un potencial redox estandarizado intermedio entre los diferentes agentes antioxidantes y las especies reactivas derivadas del oxígeno (tabla 2). De esta forma, por sus mayores concentraciones plasmáticas pudiera ceder electrones (o equivalentes de reducción) y reducir la capacidad oxidante de especies muy reactivas como el propio radical hidroxilo o sus derivados. Sin embargo, este tipo de reacción dejaría un radical derivado del ácido úrico con una reactividad intermedia como para aceptar electrones de otras especies de menor o similar potencial redox como los ácidos grasos polinsaturados, el ácido ascórbico y los grupos sulfidrilos de proteínas o del glutatión (21, 36, 37).

Teniendo en cuenta las evidencias antes descritas, las propiedades redox del AU podrían estar estrechamente relacionadas con las concentraciones de otros antioxidantes de bajo peso molecular, como se podrá constatar más adelante en el presente trabajo.

Ácido úrico y protección de biomoléculas de la oxidación

A pesar de que el AU se produce por una ruta metabólica intracelular, su concentración es particularmente elevada en los líquidos extracelulares. Es por ello que se investiga con gran interés su potencial efecto protector sobre la oxidación de los lípidos y proteínas presentes en las membranas biológicas, y en particular, en el plasma sanguíneo.

El AU inhibe la peroxidación lipídica iniciada por terbutil-hidroperóxido en fracciones membranosas de eritrocitos humanos, con un poder similar al de la vitamina C (10). Este resultado se ha obtenido también en modelos de peroxidación de liposomas y de lipoproteínas de baja densidad. No obstante, en estos casos,

Tabla 1. Constantes de reacción de algunos antioxidantes y molecular biológicas con varias ERO.

Biomolécula	Concentración Promedio (plasma)	Constantes de reacción (M-1s-1)				Números de las citas bibliográficas
		OH [*]	ONOO ⁻	NO ₂	O ₂ ^{*-}	
AU	300 μmol/l	2,7 x 10 ¹⁰	1600 - 4800	1,8 x 10 ⁷	8,0 x 10 ⁸	18-22
AA	40 μmol/l	7,0 x 10 ⁹	2500 -1,5 x 10 ⁶	3,5 x 10 ⁷	2,7 x 10 ⁵ - 2,6 x 10 ⁶	23-26
Glutatión	5 μmol/l	~10 ¹⁰	1,4 x 10 ³	5,0 x 10 ⁷	2 x 10 ² - 1,8 x 10 ⁵	22 y 27-30
Albúmina	600 μmol/l	~10 ¹⁰	9,7 x 10 ³			25 y 31
NO [*]	10 nmol/l a 10 μmol/l				~10 ¹⁰	32

AU: ácido úrico; AA: ácido ascórbico; NO^{*}: óxido nítrico; OH^{*}: radical hidroxilo; ONOO⁻: peroxinitrito; NO₂: dióxido de nitrógeno; O₂^{*-}: anión superóxido

Tabla 2. Potencial redox del AU y de otros compuestos importantes estandarizado a pH 7,0 y 25° C.

Cita bibliográfica	Par redox	Potencial redox (mV)
(33) Schafer FQ, Buettner GR. Redox state of the cell as viewed through the glutathione disulfide/glutathione couple. <i>Free Radic Biol Med.</i> 2001.	GSSG/2GSH	- 240
(34) Valenzuela B A. El consumo del te y la salud: características y propiedades benéficas de esta bebida milenaria. <i>Rev Chil Nutr.</i> 2004.	AA ^{•-} /AA ⁻	+280
	Toc [*] /Toc-H	+480
	AU [*] -/AU-	+590
(35) Rocha Lohs H. <i>Bioquímica.</i> 2ª Ed. Ediciones Universidad de la Frontera. [Libro en internet] 2001.	AGPI [*] /AGPI-H	+600
(29) Trujillo M, Folkes L, Bartesaghi S, Kalyanaraman B, Wardman P, Radi R. Peroxynitrite-derived carbonate and nitrogen dioxide radicals readily react with lipoic and dihydrolipoic acid. <i>Free Radic Biol Med.</i> 2005.	NO ₂ [*] /NO ₂ ⁻	+990
(35) Rocha Lohs H. <i>Bioquímica.</i> 2ª Ed. Ediciones Universidad de la Frontera. [Libro en internet] 2001.	LOO [*] /LOOH	+1000
(24) Koppenol WH. The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite. <i>Free Radic Biol Med.</i> 1998.	ONOO [*] -/NO ₂ [*]	+1400
(28) Augusto O, Bonini MG, Amanso AM, Linares E, Santos CC, De Menezes SL. Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. <i>Free Radic Biol Med.</i> 2002.	CO ₃ [*] -/CO ₃ ²⁻	+1780
	OH [*] /H ₂ O	+2310

LOO^{*}/LOOH: par redox derivado de los hidroperóxidos orgánicos; AA^{•-}/AA⁻: par redox del ascorbato; AGPI^{*}/AGPI-H: par redox de los ácidos grasos polinsaturados; TOC^{*}/ TOC-H: par redox del alfa tocoferol (Vitamina E).

parece deberse a un mecanismo que pudiera implicar la formación de un complejo con metales de transición importantes en el medio de reacción como el propio Cu²⁺, ya que al cambiar el agente oxidante iniciador de la peroxidación lipídica o al adicionar al AU tardíamente, no se observan efectos beneficiosos (15, 38, 39).

Por otra parte, algunos autores sugieren, que sin una cantidad adecuada de otros antioxidantes, el papel del AU en estos sistemas se limitaría ya que puede llegar a formar un radical con cierta reactividad como para dañar los lípidos en los modelos empleados (21, 38).

Otros investigadores ponen de manifiesto las propiedades antioxidantes del AU en modelos de oxidación de proteínas. Un estudio pionero realizado por Hodgson y Fridovich muestra, que el AU inhibe la inactivación que produce el peróxido de hidrógeno sobre la enzima superóxido dismutasa dependiente de cobre y zinc. Trabajos más recientes indican, que este efecto podría deberse a la eliminación de radicales hidroxilo derivados del peróxido de hidrógeno en el medio de reacción. Algo similar se informa con la enzima triptófano hidroxilasa frente a la oxidación por peroxinitrito aunque a concentraciones de AU mayores a las del plasma sanguíneo (40-42).

Las propiedades pro-oxidantes del AU también se han comprobado en modelos de oxidación de las proteínas. En esta línea, el AU favorece la inactivación de la enzima alcohol deshidrogenasa en presencia del anión superóxido, por un mecanismo que pudiera implicar, nuevamente, la formación de un radical libre derivado del AU. La adición de ácido ascórbico al sistema, inhibe esta inactivación y sugiere un posible papel de este antioxidante en la neutralización del radical urato formado (36, 43).

En el caso de los estudios de protección al ADN, también se han obtenido algunos resultados discordantes. Por un lado, diferentes investigaciones muestran que el AU a concentraciones fisiológicas o menores,

puede inhibir el daño oxidativo del ADN iniciado por diferentes sistemas generadores del radical hidroxilo que emplean metales de transición (Cu²⁺; Fe³⁺ y Cr³⁺). Resultado similar se observa al emplear como agente productor de radicales libres al 2,2'-azobis-(2-amidinopropano)-dihidrocloruro (44-49).

Paradójicamente, Shamsi y colaboradores obtienen evidencias que indican que el AU en presencia de Cu²⁺ y oxígeno molecular puede provocar la ruptura de las cadenas del ADN de diferentes orígenes y grados de superenrollamientos (50, 51). Este efecto se potencia por la exposición del sistema de reacción a la luz, favoreciéndose la reducción del oxígeno molecular hasta anión superóxido (O₂^{•-}) y radical hidroxilo. La formación de un complejo AU-ADN y la conversión del Cu²⁺ a Cu¹⁺ sobre la molécula de ADN, pudiera ser el mecanismo por el cual se produzca dicho daño (51).

Propiedades redox del ácido úrico demostradas a nivel celular y tisular

La protección de diferentes modelos celulares ante la acción oxidante de diversas especies reactivas del oxígeno, significa también un punto a favor de los potenciales efectos antioxidantes del AU.

La inhibición de la lisis de los eritrocitos iniciada por el terbutil-hidroperóxido fue uno de los primeros resultados en este sentido, lográndose con concentraciones de AU tan pequeñas como 10 µmol/L. Este efecto, parece deberse a una interrupción de la peroxidación de los lípidos de la membrana plasmática eritrocitaria estabilizándola, y por tanto, disminuyendo la susceptibilidad a la hemólisis. En este modelo, el AU fue tan efectivo como el ácido ascórbico a iguales concentraciones (10).

No obstante lo anterior, llama la atención que la incubación de los eritrocitos con el AU a concentraciones fisiológicas, provoca una reducción de la actividad catalasa de estas células en más de un 50%, aspecto no

observado para otras enzimas antioxidantes celulares. Estos autores sugieren, que dicho efecto, podría ser un posible evento fisiopatológico en enfermedades del sistema nervioso central asociadas a elevados niveles de estrés oxidativo (52).

Varios estudios en cultivos de tejido nervioso aportan también resultados discordantes. El tratamiento de cultivos celulares de neuronas del hipocampo de ratas con cianuro o glutamato, constituye uno de los modelos celulares para el estudio de los eventos moleculares implicados en la patogenia de los accidentes vasculares encefálicos. En estos, se han reproducido eventos mediadores del daño neuronal post-isquémico como el aumento de las especies reactivas del oxígeno y de los niveles de estrés oxidativo, así como la liberación intracelular de Ca^{2+} (53, 54, 55). La adición de AU no solo inhibió la peroxidación lipídica, con reducción de la acumulación de peróxido de hidrógeno y el peroxinitrito, sino que también preservó en gran medida la actividad mitocondrial y atenuó el aumento intracelular del Ca^{2+} , después del tratamiento neuronal con cianuro o glutamato (53). Resultados similares se han observado en modelos celulares de traumatismo de médula espinal, en los que el AU parece proteger frente al daño oxidativo mediado por el peroxinitrito (56).

Por otra parte, múltiples resultados indican que el AU pudiera jugar un papel importante en la biodisponibilidad de óxido nítrico para el endotelio vascular de pacientes hipertensos o con diabetes mellitus. El óxido nítrico es producido en estas células por la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS, siglas en inglés), la que es inactivada por el peroxinitrito. Esto conduciría a una reducción de la disponibilidad de óxido nítrico con la consiguiente disfunción endotelial, y por tanto, una pobre respuesta a los cambios de presión. El tratamiento con AU previene, al menos parcialmente, la oxidación e inactivación de la enzima eNOS en modelos celulares de aorta bovina. El efecto del AU es completado con la adición al medio de ácido ascórbico o cisteína, indicando nuevamente que el efecto antioxidante del AU *in vivo* puede depender, en parte, de otros antioxidantes (37).

Las contradicciones en este sentido no se han hecho esperar. El AU a concentraciones fisiológicas estimula la proliferación y migración de células musculares lisas del endotelio vascular, aumenta la expresión de proteína C reactiva, de angiotensinógeno y de endotelina-1. Al parecer estos efectos se deben al transporte del AU al interior de la célula con estimulación de importantes vías de señalización sensibles al estrés oxidativo como las dependientes de proteínas quinasas dependientes de mitógenos y señales extracelulares (p38MAPK y ERK-1/2) (57, 58, 59).

En concordancia con lo anterior se observa, que el AU puede desencadenar un desbalance redox en estas células por la estimulación de la enzima NADPH oxidasa, lo que conduce a un aumento de la peroxidación lipídica y a una disminución de la biodisponibilidad de óxido nítrico (58). También se ha demostrado en cultivos de

adipocitos, la relación entre la captación celular de AU, NADPH oxidasa, estrés oxidativo y la estimulación de las vías de señalización mediadas por proteínas quinasas dependientes de mitógenos y señales extracelulares (60).

Desde los modelos animales al hombre

Demostrar la potencial actividad antioxidante del AU *in vivo* es, sin lugar a dudas, una tarea compleja y sumamente difícil. Considérese en ello que la mayoría de los modelos animales empleados son murinos, los que expresan la enzima uricasa, y por tanto, tienen concentraciones plasmáticas y celulares del AU mucho menores que el ser humano. Aunque el empleo de inhibidores de esta enzima contribuye a la generación de modelos de hiperuricemia experimental, sus observaciones siempre deben ser consideradas con cautela. A continuación, solo se analizarán los resultados que relacionan a las propiedades redox del AU con la presión arterial.

Ácido úrico e hipertensión arterial: La prevalencia de HTA entre los pacientes gotosos es bastante elevada, encontrándose entre un 50% y un 65% (61). Del mismo modo, la hiperuricemia es un evento frecuente entre los pacientes hipertensos sin manifestaciones clínicas de gota (62).

Algunas investigaciones epidemiológicas relacionan a la hiperuricemia con un riesgo elevado de padecer HTA (tabla 3). Sin embargo, las principales evidencias del efecto de los altos niveles de AU en sangre sobre la tensión arterial, provienen de modelos animales y de pequeños ensayos clínicos. El tratamiento prolongado de ratas normotensas con ácido oxónico (inhibidor de la enzima uricasa) no solo produce hiperuricemia, sino que progresivamente las convierte en hipertensas, efecto que es atenuado por el empleo de inhibidores de la enzima xantina oxidasa (68, 69, 70).

Lo anterior sugiere, al menos en parte, la participación de alguno de los productos de la enzima xantina oxidasa ($\text{AU}; \text{O}_2^{\cdot-}$) en la patogenia de la hipertensión arterial experimental detectada. No obstante, investigaciones posteriores indican, que en este modelo, la HTA podría ser el resultado de una vasoconstricción de las arterias renales inducida por la hiperuricemia, asociado a un aumento en la expresión de la enzima NADPH oxidasa, a la reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico endotelial y a la activación del sistema renina angiotensina (71).

Mantener en estas ratas el estado hiperuricémico conduce, además, a una enfermedad microvascular progresiva similar a la arterioesclerosis observada en los pacientes hipertensos, desencadenando de este modo, su sensibilidad a la sal con independencia de las concentraciones de AU reinantes (69).

A lo anterior se le debe añadir que los ritmos circadianos de la presión arterial, el AU y el óxido nítrico, guardan una relación estrecha. Mientras la concentración de óxido nítrico aumenta en la noche-madrugada y disminuye en la mañana, la de AU y la presión arte-

rial siguen secuencias que, en esencia, son opuestas a las de ese gas (71, 73).

Ya se había analizado en este trabajo que algunas evidencias *in vitro* apuntan a la posibilidad de una reacción directa entre el AU y el óxido nítrico formando compuestos nitrosados que son detectados en suero y orina de pacientes sin HTA. Este resultado y la capacidad del AU de modular la expresión de la NADPH oxidasa, pudieran explicar la relación inversa observada entre los ritmos circadianos del óxido nítrico con respecto a los del AU y la presión arterial (16, 17).

La necesidad de probar el papel causal del AU sobre la HTA en humanos condujo al desarrollo de algunos ensayos clínicos. La mayoría de esas investigaciones, valoran el efecto que tiene sobre la presión arterial la reducción de los niveles plasmáticos de AU por diferentes vías. De especial interés es la investigación realizada por Feig y colaboradores en adolescentes hiperuricémicos con hipertensión arterial esencial recién diagnosticada y sin tratamiento previo. La administración de alopurinol (inhibidor de la enzima xantina óxido reductasa), además de reducir significativamente las presiones arteriales sistólica y diastólica, logró controlar al 66% de los pacientes contra el 3,3% de los tratados con placebo (74). Asimismo, el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con HTA empleando una dieta baja en purinas, redujo modesta pero significativamente (en un 14%) los valores de concentración del AU en plasma y de presión arterial sistólica (en un 11%). A pesar de ello, en dicho trabajo no se tuvo en cuenta la composición en biomoléculas potencialmente beneficiosas de la dieta, como los antioxidantes u otros elementos que no fueran el mero consumo diario de proteínas, grasas y carbohidratos (75).

Con todos estos elementos, algunos autores sostienen que el AU cumple con los criterios de causalidad para el surgimiento de la HTA, esto es: fortaleza en la asociación (riesgo relativo cercano a dos en varios estudios),

consistencia en las observaciones (varios estudios en poblaciones diferentes aportan resultados similares), especificidad (el riesgo se mantiene aún después de ajustar por múltiples factores de riesgo), temporalidad (el AU en plasma se eleva antes de que aparezcan signos clínicos de HTA), dependencia de la concentración de AU (a mayor concentración mayor es el riesgo), plausibilidad (ya que se dispone de un posible mecanismo biológico), coherencia de los resultados, y por último, la posibilidad de ser replicado de forma experimental (76).

No obstante, se debe objetar en contra de esta hipótesis que la producción del AU por la enzima xantina óxido reductasa puede generar también cierta cantidad del anión superóxido, elevándose su concentración plasmática al mismo tiempo que lo hace el AU. Este anión reacciona con el óxido nítrico con una constante de velocidad muy alta, siendo este un factor importante que no se ha tenido en cuenta en las investigaciones señaladas. No es de extrañar entonces, que los inhibidores de la xantina óxido reductasa disminuyan paralelamente la concentración plasmática de AU y la presión arterial (32). En este sentido se observa, que la inhibición de esta enzima en pacientes con alto riesgo de hipertensión, mejora significativamente el flujo de sangre por el antebrazo, proceso que es dependiente del funcionamiento del endotelio vascular (77, 78). Sin embargo, el tratamiento de estos pacientes con otros agentes reductores del AU como los uricosúricos o con la enzima urato oxidasa recombinante, tiene un pobre efecto sobre el funcionamiento endotelial (79, 80).

DISCUSIÓN GENERAL

Si bien la mayoría de los estudios abordados aportan datos a favor de la capacidad antioxidante del AU, otros apuntan a un potencial efecto pro-oxidante en diferentes situaciones que permiten relacionar a la

Tabla 3. Algunos estudios prospectivos sobre la relación del AU como agente causal de la HTA.

Cita bibliográfica	Población	Principales resultados
(63) Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. <i>Am Heart J.</i> 1972	10 000 hombres adultos	RR = 2,0 a los 5 años
(64) Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr.: Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. <i>Am J Epidemiol.</i> 1990	2 062 adultos	RR = 3,0 a los 6 años
65) Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. <i>J Hypertens.</i> 2001	6 535 hombres adultos	RR = 2,0 a los 10 años
(66) Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. <i>Eur J Epidemiol.</i> 2003;	2 310 hombres adultos	RR = 1,6 a los 6 años
(67) Perlstein TS; Gumieniak O; Williams GH; Sparrow D; Vokonas PS; Gaziano M; Weiss ST; Litonjua AA. Uric Acid and the Development of Hypertension. The Normative Aging Study. <i>Hypertension.</i> 2006	2 062 adultos	RR = 1,05 a los 21,5 años.

RR: riesgo relativo.

hiperuricemia con algunas enfermedades crónicas no transmisibles como la HTA. Con la evidencia recopilada en este trabajo se pueden hacer las siguientes observaciones:

Primero: las propiedades redox del AU dependen de otros antioxidantes. El balance redox intra o extracelular depende de un fino equilibrio entre las concentraciones de agentes oxidantes y antioxidantes. La disminución de alguno de los antioxidantes de bajo peso molecular como el ácido ascórbico, el glutatión o la vitamina E, respecto a las concentraciones relativas del AU, afectaría la capacidad antioxidante total del plasma, con una tendencia así a la oxidación de este compuesto y al estrés oxidativo. Además, se debe considerar que la combinación de dichos antioxidantes con el AU tiene un efecto sinérgico sobre la eliminación de especies reactivas de oxígeno; la afectación de uno de ellos repercute sobre los demás (7, 81, 82).

En este sentido, el aumento de la uricemia en pacientes con altos grados de estrés oxidativo puede ser una respuesta del organismo a la deficiencia de otros antioxidantes. El efecto reductor que tiene sobre la concentración plasmática del AU la suplementación de la dieta con vitamina C o con alimentos ricos en ácido ascórbico, apoyan tal hipótesis (83, 84).

Segundo: El hecho de que las altas concentraciones séricas del AU predigan con varios años de antelación el surgimiento de la HTA, puede ser más bien el reflejo de un aumento en la actividad de la enzima xantina oxidasa, la cual produce al mismo tiempo dos moles de anión superóxido por cada mol de AU generado (85). Este podría ser el metabolito fundamental encargado de afectar la biodisponibilidad del óxido nítrico en personas con bajos niveles de defensas antioxidantes.

La concentración de otros antioxidantes en el plasma, o el nivel de estrés oxidativo, no se han controlado en los estudios epidemiológicos que relacionan al AU con la HTA.

Tercero: La dieta es uno de los factores que pudiera contribuir significativamente a las concentraciones plasmáticas del AU, y al mismo tiempo, a la presión arterial; sin embargo, ello no se ha considerado tampoco en los estudios epidemiológicos que relacionan a la hiperuricemia con la HTA (75, 86).

Cuarto: los modelos *in vitro* e *in vivo* constituyen aproximaciones y herramientas útiles que guían al in-

vestigador sobre qué y dónde buscar en su extrapolación al ser humano. A pesar de ello, las metodologías empleadas de un experimento a otro difieren bastante en ocasiones y aportan resultados difíciles de interpretar. Los modelos murinos han sido por mucho tiempo los más empleados en investigaciones biomédicas. No obstante, se debe considerar que la mayoría de las investigaciones realizadas no tienen en cuenta al menos dos cosas: que son animales con actividad fundamentalmente nocturna y que aunque, desde el punto de vista genético, son similares al humano, presentan diferencias significativas en cuanto al metabolismo y excreción del AU. El efecto de los ciclos de luz oscuridad sobre la fisiología y el metabolismo de dichos animales se ha reconocido con anterioridad por varios autores, lo que puede también afectar la interpretación de dichos resultados (87).

A partir del análisis realizado consideramos la necesidad de desarrollar nuevos estudios, mejor controlados y dirigidos a comprobar el papel antioxidante del AU *in vivo*. Comprender esta actividad podría explicar su relación con las enfermedades del sistema cardiovascular.

CONCLUSIONES

Aunque existen evidencias importantes sobre las propiedades antioxidantes del ácido úrico, no debe descartarse la posibilidad de que este compuesto pueda manifestar una acción pro-oxidante, especialmente, en ambientes con bajas concentraciones de otros antioxidantes. Las evidencias acumuladas en los últimos 20 años apuntan a que este puede ser uno de los mecanismos por los cuales el compuesto pueda estar implicado en el surgimiento o desarrollo de la hipertensión arterial. Las investigaciones epidemiológicas y experimentos en humanos sobre la relación entre las propiedades redox del ácido úrico y la presión arterial se podrían controlar por otras variables confusoras como la concentración en sangre de ácido ascórbico, la actividad de la isoforma oxidasa de la xantina óxido reductasa y la ingestión de alimentos que modulan el metabolismo y la excreción del ácido úrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.* 2002(5):640-53.
2. Montoye HJ, Mikkelsen WM. Serum uric acid and achievement in high school. *Arthritis Rheum.* 1973;16(3):359-62.
3. Inouye E, Park KS, Asaka A. Blood uric acid level and IQ: a study in twin families. *Acta Genet Med Gemellol (Roma).* 1984;33(2):237-42.
4. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain.* 2009;132(Pt 2):377-82.
5. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-41.

6. Hu DE, Moore AM, Thomsen LL, Brindle KM. Uric acid promotes tumor immune rejection. *Cancer Res.* 2004;64:5059–62.
7. Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GH, Angerhofer AJ, and Benner SA. The Planetary Biology of Ascorbate and Uric acid and their Relationship with the Epidemic of Obesity and Cardiovascular Disease. *Med Hypotheses.* 2008;71(1):22–31.
8. 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(3):355–60.
9. Becker BF. Towards the physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med.* 1993;14:615–31.
10. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981;78:6858–62.
11. Harrison DG and Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am.* 2009;93(3):621–35.
12. Luk AJ and Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and Gout. *Am J Manag Care* 2005;11:S435–42.
13. Harrison R. Structure and Function of Xanthine Oxidoreductase: Where are we now? *Free Radical Biol Med.* 2002;33(6):774–97.
14. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol.* 2004;555:589–606.
15. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant functions of uric acid. *Biochem J.* 1986;235(3):747–54.
16. Suzuki T. Nitrosation of uric acid induced by nitric oxide under aerobic conditions. *Nitric Oxide.* 2007;16:266–73.
17. Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, and Henderson GN. Inactivation of Nitric Oxide by Uric Acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(8):967–78.
18. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, Pryor WA. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys.* 2000;376(2):333–7.
19. Santos R, Patterson LK, Filipe P, Morlière P, Hug GL, Fernandes A, Mazière JC. Redox reactions of the urate radical/urate couple with the superoxide radical anion, the tryptophan neutral radical and selected flavonoids in neutral aqueous solutions. *Free Radic Res.* 2001;35(2):129–36.
20. Kammeijer A. and Bos JD. Method for scavenging radicals with urocanic acid, derivatives and analogues. United States Patent 7056938. [Citado 20 enero de 2009] Disponible en: <http://www.freepatentsonline.com/7056938.html>
21. Santos CX, Anjos EI, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: multiple reactions, free radical formation, and amplification of lipid oxidation. *Arch Biochem Biophys.* 1999;372:285–94.
22. Ford E, Hughes MN, Wardman P. Kinetics of the reactions of nitrogen dioxide with glutathione, cysteine, and uric acid at physiological pH. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(12):1314–23.
23. Kurz CR; Kissner R; Nauser T; Perrin D; Koppenol WH. Rapid scavenging of peroxynitrous acid by monohydroascorbate. *Free Radic Biol and Med,* 2003;35(12):1529–37.
24. Koppenol WH. The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(4-5):385–91.
25. Martínez Sánchez G. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm [revista en internet]* 2005; [Citado 15 de diciembre de 2008]39(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol39_3_05/far09305.pdf.
26. Guija H, Troncoso L, Guija E. Propiedades prooxidantes del camu camu (*Myrciaria dubia*). *An Fac Med Lima.* 2005;66(4):261–8.
27. Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol.* 2008;4:278–86.
28. Augusto O, Bonini MG, Amanso AM, Linares E, Santos CC, De Menezes SL. Nitrogen dioxide and carbonate radical anion: two emerging radicals in biology. *Free Radic Biol Med.* 2002;32(9):841–59.
29. Trujillo M, Folkes L, Bartesaghi S, Kalyanaraman B, Wardman P, Radi R. Peroxynitrite-derived carbonate and nitrogen dioxide radicals readily react with lipoic and dihydrolipoic acid. *Free Radic Biol Med.* 2005;39(2):279–88.
30. Jones CM, Lawrence A, Wardman P, Burkitt MJ. Kinetics of superoxide scavenging by glutathione: an evaluation of its role in the removal of mitochondrial superoxide. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 6):1337–9.
31. Alvarez B, Ferrer-Sueta G, Freeman BA and Radi R. Kinetics of Peroxynitrite Reaction with Amino Acids and Human Serum Albumin. *J Biol Chem* 1999;274:842–8.
32. Kissner R, Nauser T, Bugnon P, Lye PG, Koppenol WH. Formation and properties of peroxynitrite as studied by laser flash photolysis, high-pressure stopped-flow technique, and pulse radiolysis. *Chem Res Toxicol.* 1997;10(11):1285–92.
33. Schafer FQ, Buettner GR. Redox state of the cell as viewed through the glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med.* 2001;30:1191–212.
34. Valenzuela B A. El consumo te y la salud: características y propiedades beneficiosas de esta bebida milenaria. *Rev Chil Nutr.* 2004;31(2):72–82.
35. Rocha Lohs H. *Bioquímica.* 2ª Ed. Ediciones Universidad de la Frontera. [libro en internet] 2001 [Citado 12 de diciembre

- de 2008] Disponible en: http://www.med.ufro.cl/clases_apuntes/cs_basica/bioquimica_dr_rocha/
36. Maples KR and Mason RP. Free radical metabolite of uric acid. *J Biol Chem.* 1988;263(4):1709-12.
 37. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *Biochem Pharmacol.* 2005;70:343-54.
 38. Bagnati M, Perugini C, Cau C, Bordone R, Albano E, Bellomo G. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: A study using uric acid. *Biochem J.* 1999;340:143-52.
 39. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res.* 2003;44(3):512-21.
 40. Hodgson EK and Fridovich I. The interaction of bovine erythrocyte superoxide dismutase with hydrogen peroxide: inactivation of the enzyme. *Biochemistry.* 1975;14(24):5294-99.5
 41. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, Harrison DG, Fukai T. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1402-08.
 42. Kuhn DM, Geddes TJ. Peroxynitrite inactivates tryptophan hydroxylase via sulfhydryl oxidation. Coincident nitration of enzyme tyrosyl residues has minimal impact on catalytic activity. *J Biol Chem.* 1999;274(42):29726-32.
 43. Greabu M, Battino M, Totan A, Mohora M, Mitrea N, Totan C, Spinu T, Didilescu A. Effect of gas phase and particulate phase of cigarette smoke on salivary antioxidants. What can be the role of vitamin C and pyridoxine? *Pharmacol Rep.* 2007;59(5):613-8.
 44. Cohen AM, Aberdroth RE, Hochstein P. Inhibition of free radical-induced DNA damage by uric acid. *FEBS Lett.* 1984;174(1):147-50.
 45. Singh S, Farhan Asad S, Hadi SM. Uric acid inhibits L-DOPA-CU(II) mediated DNA cleavage. *Neurosci Lett.* 1998;258(2):69-72.
 46. Stinefelt B, Leonard SS, Blemings KP, Shi X, Klandorf H. Free radical scavenging, DNA protection, and inhibition of lipid peroxidation mediated by uric acid. *Ann Clin Lab Sci.* 2005;35(1):37-45.
 47. Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Inhibitory effect of urate on oxidative damage induced by adriamycin-Fe³⁺ in the presence of H₂O₂. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1993;79(1):75-85.
 48. Burkhardt S, Reiter RJ, Tan DX, Hardeland R, Cabrera J, Karbownik M. DNA oxidatively damaged by chromium(III) and H₂O₂ is protected by the antioxidants melatonin, N(1)-acetyl-N(2)-formyl-5-methoxykynuramine, resveratrol and uric acid. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;33(8):775-83.
 49. Muraoka S and Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol.* 2003;93(6):284-9.
 50. Shamsi FA and Hadi SM. Photoinduction of strand scission in DNA by uric acid and Cu(II). *Free Radic Biol Med.* 1995;19(2):189-96.
 51. Shamsi FA, Husain S, Hadi SM. DNA breakage by uric acid and Cu(II): binding of uric acid to DNA and biological activity of the reaction. *J Biochem Toxicol.* 1996;11(2):67-71.
 52. Watanabe S, Kiyama F, Sakamaki A, Yoshida T, and Fukui T. Cerebral oxidative stress and mitochondrial dysfunction in oxonate-induced hyperuricemic mice. *J Health Sci.* 2006;52(6):730-7.
 53. Yu ZF, Bruce-Keller AJ, Goodman Y, Mattson MP. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo. *J Neurosci Res.* 1998;53(5):613-25.
 54. Tastekin A, Gepdiremen A, Ors R, Emin Buyukokuroglu M, Halici Z. L-carnitine protects against glutamate- and kainic acid-induced neurotoxicity in cerebellar granular cell culture of rats. *Brain Dev.* 2005;27(8):570-3.
 55. Vergun O, Sobolevsky AI, Yelshansky MY, Keelan J, Khodorov BI and Duchon MR. Exploration of the role of reactive oxygen species in glutamate neurotoxicity in rat hippocampal neurones in culture. *J Physiol.* 2001;53:147-63.
 56. Scott GS, Cuzzocrea S, Genovese T, Koprowski H, and Hooper DC. Uric acid protects against secondary damage after spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(9):3483-8.
 57. 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.
 58. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008;26:269-75.
 59. Chao HH, Liu JC, Lin JW, Chen CH, Wu CH, Cheng TH. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(11):1301-12.
 60. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293:C584-96.
 61. Wallace SL. Gout and hypertension. *Arthritis Rheum.* 1975;18:S721-3.
 62. Bulpitt CJ. Serum uric acid in hypertensive patients. *British Heart J.* 1975;37:1210-15.

63. Kahn HA, Medalie JH, Neufeld HN, Riss E, Goldbourt U. The incidence of hypertension and associated factors: the Israel ischemic heart disease study. *Am Heart J.* 1972;84(2):171-82.
64. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr.: Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol.* 1990;131:1017-27.
65. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. *J Hypertens.* 2001;19(7):1209-15.
66. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2003;18:523-30.
67. Perlstein TS; Gumieniak O; Williams GH; Sparrow D; Vokonas PS; Gaziano M; Weiss ST; Litonjua AA. Uric Acid and the Development of Hypertension. *The Normative Aging Study. Hypertension.* 2006;48:1031-6.
68. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.* 2005;67(1):237-47.
69. Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaría J, Nakagawa T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(5):F1105-10.
70. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, Lan HY, Kivlighn S, Johnson RJ. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension.* 2001;38:1101-6.
71. Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T, Franco M, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008;295(4):F1134-41.
72. Kanabrocki EL, Sothorn RB, Messmore HL, Roitman-Johnson B, McCormick JB, Dawson S, Brenner FW, Third JL, Nemchausky BA, Shirazi P, Scheving LE. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide. *JAMA.* 2000;283:2240-1.
73. López Cuéllar MR, Reyes Téllez-Girón J, Díaz Araúzo AE, Escobar Briones C, Díaz Araúzo H, Solís Juárez B. Estudio de la variabilidad circadiana de la presión arterial sistémica en alumnos sanos de la Facultad de Medicina de la UNAM. *Rev Mex Cardiol.* 2005;16(2):80-6.
74. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(8):924-32.
75. Gondim Peixoto MR, Tronco Monego E, Veiga Jardim PCB, Carvalho MM, Lima Sousa AL, Siqueira de Oliveira J, Balestra Neto O. Diet and Medication in the Treatment of Hyperuricemia in Hypertensive Patients. *Arq Bras Cardiol.* 2001;76(6):468-72.
76. Johnson RJ, Feig DI, Herrera-Acosta J, et al. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. *Hypertension.* 2005;45:18-20.
77. Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, Haynes WG. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers. *Circulation.* 2003;107:416-21.
78. Butler R, Morris AD, Belch J, Hill A, Struthers A. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension.* 2000;35:746-51.
79. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation.* 2006;114:2508-16.
80. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2007;50(12):2572-9.
81. Yeum KJ, Beretta G, Krinsky NI, Russell RM, Aldini G. Synergistic interactions of antioxidant nutrients in a biological model system. *Nutrition.* 2009;25(7-8):839-46.
82. Sevanian A, Davies KJ, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid¹. *Am J Clin Nutr.* 1991;54:1295-345.
83. Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, Miller ER 3rd. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1843-7.
84. Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol.* 2008;35(9):1853-8.
85. Aranda R, Doménech E, Rus AD, Real JT., Sastre J, Viña J and Pallardó FV. Age-related increase in xanthine oxidase activity in human plasma and rat tissues. *Free Radic Res.* 2007;41:11:1195-1200.
86. Choi HK, Liu S, Curhan G. 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. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):283-9.
87. Kavaklı IH and Sançar A. Circadian Photoreception in Humans and Mice. *Mol Interv.* 2002;2(8):484-92.

Uric acid: ¿antioxidant or pro-oxidant? Its relationship with arterial hypertension

Summary

Objective: To study in depth the antioxidant and pro-oxidant mechanisms of uric acid and its relationship with blood pressure in humans.

Methods: A systematic literature review was performed through the electronic data bases, PUBMED, COCHRANE, LILACS and EBSCO, with the keywords: "uric acid", metabolism, hypertension, antioxidant, "blood pressure", hyperuricemia, "free radical", "rate constant" and their relevant combinations. Articles who could not be completely accessed by different methods were ruled out.

Results: Uric acid does not only act as an antioxidant upon reacting with diverse reactive classes of oxygen, but it can also prevent the oxidation of other biomolecules by means of the seizure of transition metals. In spite of that, the oxidation of uric acid forms a free radical with intermediate oxidant capacity between classic antioxidant agents and reactive classes of oxygen. That is why the manifestation of its redox properties depends on the equilibrium with the other antioxidants from plasma or the cellular interior. The contradictions about the antioxidant properties of uric acid are made evident during in vivo experiments and in epidemiological studies, especially in those that can be related to arterial hypertension.

Conclusion: Although evidence exists that the antioxidant properties of uric acid should not be discarded the possibility of certain pro-oxidant activity, especially in environments where low concentrations of other antioxidants exist. New, better controled, experimental and clinical-epidemiological studies should be developed to solve these discrepancies.

Keywords: Uric acid, antioxidants, hypertension.

Dirección para la correspondencia:

Lic. Dariel Díaz Arce. Escuela Latinoamericana de Medicina. Carretera Panamericana
Km 3 ½ Santa Fe, Playa, Ciudad de La Habana. CP 19108.

E-mail: dariel@elacm.sld.cu

Recibido: 11 de febrero de 2010

Aprobado tras revisión: 26 de marzo de 2010