

## El ácido úrico y su capacidad de ser o no un factor de riesgo de enfermedad vascular

### Uric acid and its capability to be a risk factor for vascular disease or not

Lic. Manuel Álvarez Prats, Lic. María Eugenia Triana Mantilla

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** del ácido úrico se conoce sus funciones biológicas y su papel en algunas enfermedades causante de muerte en el mundo, pero está en debate su rol como factor de riesgo de enfermedades vasculares.

**Objetivo:** profundizar en el papel del ácido úrico en las enfermedades vasculares periféricas.

**Fuente de datos:** se realizó una revisión de la literatura de los últimos diez años. Se consultaron las bases de datos: MedLine, Cochrane, PubMed, navegadores como Google Académico, así como otros sitios web. Se utilizaron las siguientes palabras claves: ácido úrico, estrés oxidativo, factores de riesgo, diabetes mellitus, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedad arterial periférica, úlceras venosas. Se hizo un análisis exhaustivo para determinar la participación del ácido úrico en la fisiopatología de las enfermedades vasculares.

**Resultados:** se encontró información que vincula al ácido úrico con las enfermedades vasculares, pero no está claro aún su participación en la etiopatogenia de estas enfermedades. Los resultados de algunos estudios señalan que pudiera existir, tanto un efecto beneficioso como otro perjudicial en la fisiopatología de dichas enfermedades, además pudiera añadirsele una nueva función: participación en la cicatrización de las úlceras de los miembros inferiores.

**Conclusiones:** no se ha podido consensuar si el ácido úrico es o no un factor de riesgo de enfermedades vasculares o si potencia el efecto de los factores ya existente, por lo

que en el futuro es necesario llenar, con resultados, el vacío de información existente y definir el rol de este compuesto en la prevención y control de estas enfermedades.

**Palabras clave:** ácido úrico, estrés oxidativo, factores de riesgo, diabetes mellitus, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedad arterial periférica, úlceras venosas.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** the biological function and the role of uric acid in some diseases that can cause the death in the world are known, but its role as risk factor to vascular diseases is under debate.

**Objective:** to deepen into the role of uric acid in peripheral vascular diseases.

**Data source:** literature review of the last ten years was performed. MedLine, Cochrane and PubMed electronic databases were consulted as well as Academic GOOGLE and other web sites. The following key words were used: uric acid, oxidative stress, risk factors, diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular diseases, peripheral arterial disease and venous ulcers. An exhaustive analysis was made to determine the participation of uric acid in the physiopathology of vascular diseases.

**Results:** information that links uric acid with vascular diseases was found, but its participation in the etiopathogenia of these diseases is not clear yet. The results of some studies point out that there could be both a beneficial effect and a prejudicial one in the physiopathology in these diseases and also, a new function could be added: its participation in ulcers cicatrization in lower limbs.

**Conclusions:** it has not been possible to reach a consensus on the fact that uric acid is a risk factor or not to vascular disease or if it increases the effects of the factors already present from what, in the future, it is necessary to fill in the space information existing and define the role of this compound in the prevention and control of these diseases.

**Keywords:** Uric acid, oxidative stress, risk factors, diabetes mellitus, atherosclerosis, cardiovascular disease, peripheral arterial disease, venous ulcers.

---

## INTRODUCCIÓN

El ácido úrico, unido a la urea y al amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) son formas de excreción del nitrógeno ( $\text{N}_2$ ) procedentes del catabolismo de los aminoácidos. En el hombre, el ácido úrico es el producto final de la degradación de las purinas (adenina, guanina) mediante la acción de la enzima xantina óxido-reductasa (XOR). Su vía metabólica es compleja, ya que en primer lugar se deben formar los anillos purínicos a partir de los precursores sencillos, derivados de la degradación de los ácido nucleicos. El ácido úrico se

encuentra en forma de sales (uratos) en el torrente sanguíneo por ser relativamente insoluble en agua<sup>1</sup> ([Fig. 1](#)).

En las personas normales se forman hasta 5 g de ácido úrico/día, aunque solo se excreta una décima parte del mismo (70 % en forma de urato por la orina y el resto por las heces). Las concentraciones de ácido úrico se pueden elevar con facilidad por la ingestión de abundante carne roja, vino tinto u otras bebidas alcohólicas, mariscos, vísceras y otros alimentos ricos en purinas. La hiperuricemia es definida cuando las concentraciones de ácido úrico se elevan en la sangre por encima de 7 mg/dL (416,4  $\mu$ mol/L).<sup>2</sup>

Existe una fuerte certeza de la relación que tienen las altas concentraciones de ácido úrico con importantes desordenes, entre los que se encuentran: la gota,<sup>3-5</sup> la insuficiencia renal,<sup>6,7</sup> la diabetes mellitus (DM),<sup>8</sup> el síndrome metabólico,<sup>9</sup> la enfermedad hepática crónica,<sup>10</sup> la hipertensión arterial,<sup>11,12</sup> enfermedad aterosclerótica en diferentes ramas del árbol arterial,<sup>13-16</sup> no obstante, la relación causal entre el ácido úrico y estas enfermedades no ha sido claramente establecida.

En Cuba, no se conoce la prevalencia de hiperuricemia en la población general, sin embargo, fue determinada en una muestra representativa de la población de los Estados Unidos (5 707 participantes de ambos sexos), utilizando los datos del Estudio Epidemiológico Nacional para la Salud y la Alimentación (*National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES*) realizado entre los años 2007 y 2008. Los autores encontraron valores promedios de urato sérico de 6,14 mg/dL (365,21  $\mu$ mol/L) para los hombres y de 4,87 mg/dL (289,67  $\mu$ mol/L) para las mujeres, los que correspondían a una prevalencia de hiperuricemia de 21,2 % y 21,6 %, respectivamente.<sup>17</sup> Estos resultados confirmaron el hecho de que la prevalencia de hiperuricemia, en este país ha aumentado sustancialmente en las últimas dos décadas.

El volumen de información obtenida sobre el ácido úrico y la repercusión que provoca su incremento en el organismo humano ha sido gracias a las investigaciones realizadas en la enfermedad conocida como la "gota".<sup>3,4</sup> En esta afección los cristales del ácido úrico se depositan en los tejidos cartilagosos, en el dedo gordo del pie y en las articulaciones (rodilla, codo y muñeca); provocando también afectación en los riñones y en las vías urinarias, lo que se traduce en un daño renal crónico, por disminución en la función del riñón. Hay que señalar que desafortunadamente esta enfermedad no es prevenible ya que en el 90 % de los casos, el incremento del ácido úrico se debe a una alteración congénita de su metabolismo. Estos enfermos son tratados con el fármaco Alopurinol, pero el medicamento también es utilizado en pacientes con hiperuricemia sin diagnóstico de gota.<sup>3-5,18</sup>

El Alopurinol y su metabolito (oxipurinol) son inhibidores de la xantina-oxidasa, enzima clave en la síntesis de ácido úrico, como se pudo observar en la figura 1; el fármaco actúa sobre el catabolismo de las purinas sin modificar su biosíntesis, por lo que se disminuye la producción de ácido úrico al inhibirse las reacciones bioquímicas que conducen a su formación. Además, el Alopurinol aumenta la reutilización tanto de la hipoxantina como de la xantina para la síntesis de nucleótidos y de ácidos nucleicos, acción en la que interviene la enzima hipoxantina-guanina-fosfo-ribosil-transferasa (HGPR tasa); el aumento de la concentración de nucleótido resultante da lugar a la inhibición por retroalimentación de la síntesis de novo de purinas. El resultado final es la disminución de las concentraciones de ácido úrico en suero y en orina por debajo de sus límites de solubilidad, lo que evita o disminuye la precipitación de uratos, y de la

misma forma que la aparición o progresión tanto de la artritis gotosa como la nefropatía producida por uratos.<sup>18-20</sup>

El propósito de este trabajo es profundizar en el papel del ácido úrico en las enfermedades vasculares periféricas.

## FUENTE DE DATOS

Se realizó una revisión de la literatura de los últimos diez años. Se consultaron las bases de datos: MedLine, Cochrane, PubMed, navegadores como Google Académico, así como otros sitios web.

Se utilizaron las siguientes palabras claves: ácido úrico, estrés oxidativo, factores de riesgo, diabetes mellitus, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, enfermedad arterial periférica, úlceras venosas. Se hizo un análisis exhaustivo para determinar la participación del ácido úrico en la fisiopatología de las enfermedades vasculares.

## RESULTADOS

### El ácido úrico y las enfermedades cardiovasculares

Tanto la gota como la hiperuricemia han sido señaladas como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo, los estudios realizados hasta el presente han fallado a la hora de distinguir si estas entidades tienen un efecto independiente sobre el riesgo cardiovascular o si sirven como marcadores o potencializadores de otros factores de riesgo cardiovasculares ya presente en los pacientes.

Los resultados obtenidos por *Fang* y otros,<sup>21</sup> hace 12 años sugieren que las concentraciones aumentadas de ácido úrico estaban significativa e independientemente asociados con el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular, planteamiento que está en concordancia con lo publicado por otros investigadores.<sup>22-25</sup> También se ha señalado una relación directa entre la hiperuricemia y el ictus.<sup>26-28</sup>

Estudios realizados en animales de experimentación demuestran que el ácido úrico es un compuesto biológicamente activo que puede provocar el incremento de los conocidos marcadores de inflamación e inducir el daño vascular.<sup>29,30</sup>

*Alcaíno* y otros,<sup>25</sup> publicaron en el año 2011, en una revisión bibliográfica sobre el tema, que el ácido úrico pudiera participar activamente en la patofisiología de las enfermedades cardiovasculares, sin embargo, este planteamiento no está consensuado, pero todo indica que pudiera tener una actividad antioxidante protectora, lo que contribuiría a reducir o contrarrestar los procesos que conducen a un aumento del estrés oxidativo, aun cuando estos se produzcan en el medio intracelular o en la áreas altamente hidrofóbica como es el caso de las placas ateroscleróticas o el tejido adiposo.

Faxon y otros,<sup>31</sup> plantean que la patofisiología de la enfermedad arterial periférica involucra varios eventos estrechamente relacionados que incluyen disturbios en el proceso de inflamación, el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, activación plaquetaria, trombosis, disfunción endotelial, activación de las células lisas vascular, factores genéticos y estrés oxidativo.

La acción paradójica del ácido úrico en la etiología de las enfermedades cardiovasculares, es un asunto que aún está en investigación; lo antes señalado reafirma la necesidad de llevar a cabo nuevas investigaciones clínicas y fisiopatológicas, particularizadas en los mecanismos básicos de la aterosclerosis producidos en la enfermedad arterial periférica y en el esclarecimiento de la participación diferencial del ácido úrico en su desarrollo y progresión.

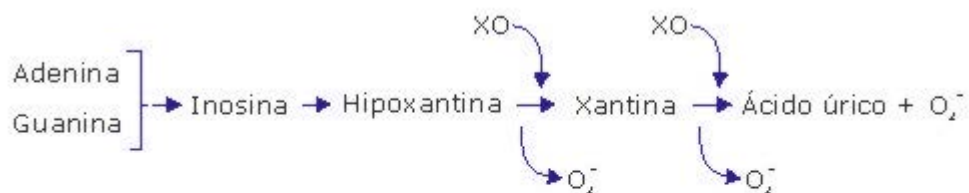
### **El ácido úrico, estrés oxidativo y enfermedades vasculares periféricas**

Un radical libre es una molécula o átomo que presenta al menos un electrón no apareado, que se generan continuamente en el organismo como consecuencia de los procesos metabólicos normales donde ocurran las reacciones de óxido-reducción, o a partir del ejercicio físico intenso, situaciones de estrés, factores ambientales y agentes contaminantes (drogas y pesticidas).<sup>32-36</sup>

Los radicales libres o especies reactivas de oxígeno son, además de extremadamente reactivos, altamente tóxicos y capaces de reaccionar con diversas moléculas orgánicas, provocando daños a nivel celular y tisular, lo que trae como consecuencia alteraciones funcionales. Existen una gran variedad de radicales libres entre los que se encuentran al átomo de hidrógeno, el anión superóxido de oxígeno, y el óxido de nitrógeno u óxido nítrico entre otros.<sup>32,34</sup> Cuando la producción de radicales libre es excesiva se está en presencia del llamado estrés oxidativo.<sup>32-36</sup>

Actualmente se conoce que el estrés oxidativo aparece cuando se rompe el balance entre la producción de especies reactivas de oxígeno y los sistemas de defensa antioxidante (enzimáticos o vitamínico), que le impiden al organismo controlar las reacciones en cadena que dan origen a estas especies reactivas. Es importante señalar que en el término especies reactivas de oxígeno también se incluye tanto los radicales que se derivan propiamente del oxígeno como a aquellos que no derivan de éste. Este desbalance oxidativo interviene en diferentes procesos produciendo o no determinadas enfermedades.<sup>32-36</sup>

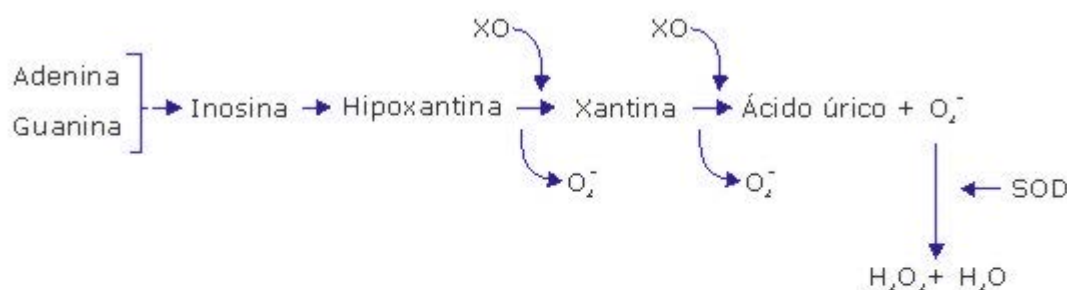
La relación entre el ácido úrico y el estrés oxidativo se debe a la gran cantidad de anión superóxido ( $O_2^-$ ) generado durante su síntesis, que va a estar asociado también con la xantina oxidoreductasa. En el hombre, esta enzima es la única que en condiciones fisiológicas es capaz de catalizar las reacciones involucradas en la síntesis del ácido úrico, por lo que se relaciona también con la producción de especies reactivas de oxígeno y por ende con el incremento del estrés oxidativo.<sup>37,38</sup> (Fig. 1) Al ácido úrico se le han atribuido propiedades tanto oxidante como antioxidante, que van a estar en dependencia de los sistemas físico químicos y de las estructuras químicas con que interaccionen.



$O_2^-$  = anión superóxido, XO = enzima xantina oxidasa.

**Fig. 1.** Vía catabólica de las purinas en la síntesis del ácido úrico.

Se ha registrado que el anión superóxido ( $O_2^-$ ) *per se* es muy inestable, que se convierte de forma espontánea o por la acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), otra especie reactiva de oxígeno, de gran poder tóxico, que se difunde rápidamente a través de las membranas para unirse a cationes metálicos y generar otros radicales más reactivos (Fig. 2). La superóxido dismutasa, al destruir los radicales libres, contribuyen a mantener el balance fisiológico entre los prooxidantes y los antioxidantes y brinda protección al lecho vascular. La enzima posee una vida media corta, y es inactivada por los propios productos de la reacción que cataliza: el  $H_2O_2$ .<sup>39,40</sup>



**Fig. 2.** Acción de la enzima superóxido dismutasa (SOD) en la eliminación del anión superóxido ( $O_2^-$ ) durante la síntesis del ácido úrico. En este proceso se obtiene como producto de la reacción enzimática el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), especie reactiva de oxígeno, más reactiva y tóxica.

Se ha informado que cuando las células endoteliales se exponen al anión  $O_2^-$  o al  $H_2O_2$  se inducen toda una serie de eventos que incluyen: la apoptosis, la aterogénesis, un estado procoagulante, la angiogénesis, la regulación en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor alfa de necrosis tumoral, además de observarse un aumento en las concentraciones de superóxido tras la angioplastia con balón que puede guardar relación con la restenosis observada después de este procedimiento. Se ha planteado que la lesión endotelial producida por el estrés oxidativo puede ser inhibida por la acción de las enzimas antioxidantes, entre ellas, SOD, catalasa y glutatiónperoxidasa.<sup>39-41</sup>

En la aterosclerosis se ha demostrado que las células musculares lisas, las células endoteliales, los fibroblastos, y los leucocitos infiltrantes contribuyen al aumento del estrés oxidativo ya que en todos ellos se produce el  $O_2^-$ , por lo que se ha planteado que el estrés oxidativo tiene un papel importante en la etiopatogenia de la

enfermedad,<sup>41,42</sup> lo que se corroboró por la modificación oxidativa que sufren las lipoproteínas de baja densidad (LDL a LDL-ox).<sup>43,45</sup>

*Shankar A* y otros,<sup>46</sup> al tener en cuenta que las altas concentraciones de ácido úrico estaban implicados en el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico, y el hecho de que no estaba claro si se relacionaba o no con la enfermedad cardiovascular subclínica, incluyendo la enfermedad arterial periférica, realizaron un estudio en población general encaminado a determinar la asociación entre el aumento del ácido úrico y la enfermedad arterial periférica, diagnosticada cuando los valores del índice de presiones tobillo/brazo es inferior a 0,9 mmHg. La muestra estaba constituida por 3 987 habitantes, mayores de 40 de edad, sin historia clínica de enfermedad cardiovascular, de ellos 229 tenía una enfermedad arterial periférica confirmada. Los autores encuentran que la hiperuricemia está asociada positivamente con la enfermedad arterial periférica, independientemente del sexo y de la presencia de los factores de riesgo cardiovasculares (hábito de fumar, índice de masa corporal, hipertensión arterial, DM, y colesterol total sérico) y que incluso esta asociación se mantiene cuando el análisis se realizó en la muestra pero agrupados por factores de riesgo. En este trabajo, los autores llegan a la conclusión de que las altas concentraciones de ácido úrico están relacionados con la enfermedad arterial periférica y sugieren que esta enfermedad pudiera ser un indicador importante de la asociación notificada entre la hiperuricemia y la enfermedad clínica cardiovascular, exhortan, además, a la realización de otros estudios que esclarezcan la naturaleza temporal de esta relación.

Otro ejemplo de la participación del estrés oxidativo en el inicio y progresión de las enfermedades vasculares, se puede encontrar en la DM, donde los pacientes diabéticos con un mal control glucémico, con o sin dislipidemia concomitante, tienen una generación excesiva de especies reactivas de oxígeno, lo que fue vinculado con las complicaciones micro y macrovasculares. Estudios realizados revelan que, el aumento del estrés oxidativo en la diabetes y el daño oxidativo sobre las proteínas que el provoca, es una consecuencia de la glucosilación no enzimática y de la reacción que se produce entre las proteínas glucosiladas con el oxígeno; o por un aumento del estrés carbonílico, o por la enolización de la glucosa por metales de tracción.<sup>47-49</sup>

Existe la convicción de que los diabéticos tienen una disminución en la capacidad antioxidante total, pues de los antioxidantes no enzimáticos séricos, la vitamina C y el ácido úrico son los responsables de dicha disminución.<sup>50,51</sup> El urato lejos de ser un producto inerte del catabolismo de las purinas, es uno de los mayores antioxidantes presentes en el suero que puede desempeñar un papel importante en los mecanismos de defensa antioxidante del organismo.<sup>37,40,52</sup>

Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren que el ácido úrico pudiera ser un excelente biomarcador de morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca, sin embargo, la información molecular, clínica y epidemiológica que se tiene, sigue creando contradicciones entre la relación que pueda existir entre las concentraciones de ácido úrico y las enfermedades cardiovasculares.

Otro ejemplo de estrés oxidativo y enfermedades vasculares periféricas se puede observar en la participación que tiene el ácido úrico en las enfermedades flebo-linfática.

Es conocido que las úlceras venosas de los miembros inferiores afectan entre el 1 y el 3 % de la población adulta, con implicaciones tanto para los pacientes (dolor e

inmovilizaciones prolongadas, disminución en la calidad de vida) como para los servicios sanitarios (estadía hospitalaria prolongada y aumento de los costos hospitalarios), por lo que son consideradas un problema de salud en el ámbito internacional.<sup>53-55</sup>

Entre los investigadores de este tema, hay un consenso sobre los mecanismos involucrados en la formación y progresión de las úlceras venosas, y de la participación del estrés oxidativo en el mismo, derivado este de las reacciones químicas que se producen en la síntesis del ácido úrico. En este aspecto existe evidencia de que la enzima oxido reductasa en su forma de dehidrogenasa participa en las reacciones de los tejidos sanos, mientras que en la forma de oxidasa está presente durante el daño tisular.<sup>38,56-58</sup>

Se ha informado la presencia de altas concentraciones de ácido úrico en pacientes con úlceras y una correlación positiva de esta concentración con la cronicidad de la úlcera. Por otra parte, en el año 2012 *Fernández y otros*<sup>59</sup> encuentran la existencia de un aumento de ácido úrico en el fluido proveniente de las úlceras venosas crónicas de las piernas, con concentraciones relativas que se correlacionaron con su cronicidad. Los autores hallan además, una depleción de los precursores del ácido úrico y que la xantina oxidasa está activada en el fluido, concluyen que esta enzima pudiera jugar un papel clave en la formación de las úlceras crónicas de los miembros inferiores por la prolongación de los procesos de inflamación.

Se desconoce si este fenómeno ocurre también en las úlceras del pie diabético, aunque se ha postulado la hipótesis de que las lesiones tróficas o las úlceras en los pies de los diabéticos pudieran ser denominadas como un escorbuto local relacionado con una deficiencia tisular de vitamina C.<sup>60</sup>

### **El componente genético del ácido úrico**

Los conocimientos sobre el metabolismo del ácido úrico no cambiaron hasta que llegaron los nuevos avances a consecuencia de la aplicación de las técnicas de biología molecular. Gracias a ellas, se han identificado varios transportadores y proteínas que han demostrado la complejidad del manejo del ión urato en el túbulo proximal.<sup>61</sup>

Otra relación del ácido úrico con el genoma humano se apreció en los estudios realizados en las enfermedades renales, donde se describen a la hipouricemia y no a la hiperuricemia, como una de las alteraciones que padecen muchos pacientes con nefropatía diabética.<sup>62</sup> La hipouricemia es descrita como un padecimiento asintomático, sin embargo, tiene una acción aislada sobre los túbulos renales que puede ser asociada con las nefropatías y con el fracaso renal agudo inducido en pacientes con mutaciones genéticas que expresan el URAT1, transportador que reabsorbe el urato filtrado,<sup>63,64</sup> y el GLUT9, transportador que facilita la salida de urato de la célula y que pertenece a una familia de proteínas facilitadoras del transporte de las hexosas,<sup>65,66</sup> las cuales son codificadas por los genes *SLC22A12*,<sup>63</sup> y *SLC2A9*, respectivamente.<sup>67</sup>

Desde un punto de vista nefrológico, resulta de interés resaltar que la hipouricemia asociada a xantínuria hereditaria, es debida a un déficit autosómico recesivo de la enzima xantina oxidasa. Esta condición se considera severa y asociada a una disminución de la excreción fraccional de ácido úrico y a un aumento de la excreción de xantina.<sup>62</sup>

La deficiencia de algunos procesos de recuperación de las purinas libres (adenina y guanina) provocan el síndrome de Lesch Nyhan, rara enfermedad genética en la cual se observa una deficiencia de la enzima guanina (hipoxantina)-fosforribosil transferasa, la que cataliza la transferencia de un grupo ribosa fosfato, desde el 5-fosfato-D- ribosa-1-pirofosfato (PRPP), de la guanina de la hipoxantina.<sup>1</sup>

A modo de conclusión se puede plantear que a pesar del conocimiento obtenido sobre el metabolismo del ácido úrico, sus propiedades biológicas y su papel en la fisiopatología de algunas enfermedades vasculares, no se ha podido, por consenso, vincularlo a ninguna de ellas de forma directa como un factor de riesgo; lo que ha quedado claro es que el ácido úrico potencializa el efecto de los factores de riesgo ya conocidos, de ahí que en el futuro, se justifiquen todos los estudios encaminados a llenar el vacío de información o a dar respuesta a las interrogantes que aún existen sobre el ácido úrico, y definir el rol de este compuesto en la prevención y control de estas enfermedades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lehninger AL. Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función molecular. 2da ed. La Habana: Edición Revolucionaria; 1977.
2. García PJ, Mateos FA. Clinical and biochemical aspects of uric acid overproduction. Pharm World Sci. 1994;16:40-54.
3. Riches PL, Wright AF, Ralston SH. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout. Hum Mol Genet . 2009;18:177-84.
4. Nemec P. Current opinions on gout, its diagnosis and treatment. Vnitr Lek. 2012;58(12):928-37.
5. Richette P, Bardin T. Gout. Lancet. 2010;375:31828.
6. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? Curr Opin Nephrol Hypertens. 2009;18:526-30.
7. Liu Y, Tan N, Chen J, Zhou Y, Chen L, Chen S, Chen Z, Li L. The relationship between hyperuricemia and the risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with relatively normal serum creatinine. Clinics (Sao Paulo). 2013;68(1):19-25.
8. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. Am J Med. 2010;123:95761.
9. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. Am J Med. 2007;120:4427.

10. Afzali A, Weiss NS, Boyko EJ, Ioannou GN. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. 2010;52:57889.
11. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiu M, Jalal D, Feig D, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:10817.
12. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2011;63:10210.
13. Brodov Y, Chouraqui P, Goldenberg I, Boyko V, Mandelzweig L, Behar S. Serum uric acid for risk stratification of patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2009;114:300-5.
14. Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure-current pathophysiological concepts. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:1269-70.
15. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:17080.
16. Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:22532.
17. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population. The National Health and Nutrition Examination Survey 20072008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41.
18. Alopurinol. La Habana: Formulario Nacional de Medicamentos;2010 [citado 20 Ene 2013]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=324>
19. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with Allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002;105:2619-24.
20. Suzuki I, Yamauchi T, Onuma M, Nozaki S. Allopurinol: an inhibitor of uric acid synthesis-can it be used for the treatment of metabolic syndrome and related disorders? *Drugs Today (Barc)*. 2009;45:363-78.
21. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. The National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2010;283(18):2404-10.
22. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359:181121.
23. Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, Rapp K, Ruttman E, Concini H, et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in

- 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol.* 2008;125:232-9.
24. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: Cause and effect?. *Current Rheumatology Reports.* 2010;12(2):118-24.
25. Alcaíno H, Greig D, Castro P, Verdejo H, Mellado R, García L, et al. The role of uric acid in heart failure. *Rev Med Chil.* 2011;139(4):505-15.
26. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:88592.
27. Amaro S, Urra X, Gómez-Choco M, Obach V, Cervera A, Vargas M, et al. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke.* 2011;42(1 Suppl):S2832.
28. Brouns R, Wauters A, Van de Vijver G, de Surgeloose D, Sheorajpanday R, de Deyn PP. Decrease in uric acid in acute ischemic stroke correlates with stroke severity, evolution and outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:383-90.
29. Martinon F. Update on biology: uric acid and the activation of immune and inflammatory cells. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12:13541.
30. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. *Clin Rheumatol Rep.* 2011;13:1606.
31. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology. *AHA Conference Proceedings. Circulation.* 2004;109:2617-25.
32. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: A personal view. *Nutr Rev.* 1994;52:253-65.
33. Sies H. Oxidative stress: oxidant and antioxidant. *Exp Physiol.* 1997; 82:2915.
34. González-Torres MA, Betancourt M, Ortiz RM. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica.* 2000;25:3-9.
35. Keaney Jr JF. Oxidative stress and the vascular wall. *NADPH Oxidases Take Center Stage. Circulation.* 2005;112:2585-88.
36. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: Molecular and cellular mechanisms. *Hypertension* 2003;42:1075-81.
37. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11:414551.
38. Harrison R. Structure and function of xantine oxidoreductase: where are we now? *Free Radic Biol Med.* 2002;33:774-97.

39. Jewett SL, Rocklin AM, Ghanetvati M, Abel JM, Marach JA. A new look at a time worn system: oxidation of CuZn-SOD by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Fre radic Biol Med*. 1999;261:905-18.
40. Muzykantov VR. Targeting of superoxide dismutase and catalase to vascular endothelium. *J Control Release*. 2001;71:1-21
41. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: Molecular and cellular mechanisms. *Hypertension*. 2003;42:1075-81.
42. Miranda HR, Castro GP, Verdejo PH, Chiong M, Díaz-Araya G, Mellado R. Oxidative stress and inflammation in heart failure: mechanisms of damage and therapeutic alternatives. *Rev Med Chile*. 2007;38:1101-6.
43. Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation*. 2002;105:2107-11.
44. Jialal I, Devaraj S. Low density lipoprotein oxidation, antioxidants, and atherosclerosis: a clinical biochemistry perspective. *Clin Chem*. 1996;42: 498-506.
45. Juul K, Nielsen LB, Munkholm K, Stender S, Nordestgaard BG. Oxidation of plasma low density lipoprotein accelerates its accumulation and degradation in the arterial wall in vivo. *Circulation*. 1996;94 (7):1698-1704.
46. Shankar A, Klein BE, Nieto FJ, Klein R. Association between serum uric acid level and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):749-55.
47. McCarty AD. Glycation, glycoxidation and carbonyl stress: role in the vascular complications of diabetes Mellitus. *Rev Arg Endocrinol Metabol*. 2000;37(3):141-63.
48. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications. A new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48:1-9.
49. Triana ME. La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro- y macroangiopatía. (Actualización). *Rev Cubana Angiol Cir Vasc*. 2001[citado 20 Ene 2013];2(2):131-42. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2\\_2\\_01/ang102201.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2_2_01/ang102201.htm)
50. Triana ME, Fernández JI, Cardona M, Zapata J, Rodríguez R. Metabolismo lipídico y Vitamina C en los leucocitos del paciente diabético. *Rev Cubana Med*. 1986;25(3):223-8.
51. Triana ME, Simón R, Fernández JI, Lima B, Cardona ME, Morejón O. Vitamina C y Angiopatía Diabética. *Rev Cubana Med*. 1989;28(4):357-62.
52. Álvarez Lario B, Macarrón Vicente J. Is there anything good in uric acid?. *Q J Med*. 2011;104:101524.
53. Brig M, Close SJ. The prevalence of leg ulceration: A review of the literature. *EWMA J*. 2003;3:14-20.

54. Simon Da, Dix FD, Mc Collum CN. Management of venous leg ulcers. *BMJ*. 2004;328:1358-62.
55. Abbade LP, Lastoria S, de Almeida Rollo H, Stolf HO. A socio-demographic, clinical study of patients with venous ulcer. *Int J Dermatol*. 2005;44:989-92
56. Wlascher M, Scharffetter Kochnek K. Oxidative stress in chronic venous leg ulcers. *Wounds Repair Regen*. 2005;13:452-61.
57. Moseley R, Hilton JR, Waddington RJ, harding KG, Stephens P, Thomas DW. Comparison of oxidative stress biomarker profiles between acute and chronic wound environments. *Wounds Repair Regen*. 2004;12:419-29.
58. Mc Card JM. Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985;312:159-63.
59. Fernández ML, Upton Z, Edwards H, Finlayson K, Shooter GK. Elevated uric acid correlates with wounds severity. *Int wound*. 2012;9 (2):139-49.
60. Mann GV. Hypothesis: the role of vitamin C in diabetic angiopathy. *Perspect Biol Med*. 1974;17:210-7.
61. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:151-7.
62. Esparza Martin N, García Nieto V. Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico. *Nefrología*. 2011;31(1):44-50.
63. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417:447-52.
64. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:164-73.
65. Preitner F, Bonny O, Laverrière A, Rotman S, Firsov D, Da Costa A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106:15501-6.
66. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration and gout. *Nat Genet*. 2008;40:437-42.
67. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem*. 2008;283:26834-8.

Recibido: 15 de febrero de 2013.  
Aprobado: 28 de febrero de 2013.

*Manuel Álvarez Prats*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. Calzada del Cerro 1551 esq. a Domínguez. EL Cerro 12000. La Habana. Cuba. Dirección electrónica: [malvarezprats@infomed.sld.cu](mailto:malvarezprats@infomed.sld.cu)