

Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardiaca

HERNÁN ALCAÍNO¹, DOUGLAS GREIG²,
PABLO CASTRO², HUGO VERDEJO²,
ROSEMARIE MELLADO³, LORENA GARCÍA⁴,
GUILLERMO DÍAZ-ARAYA⁴, CLARA QUIROGA⁴,
MARIO CHIONG⁴, SERGIO LAVANDERO^{4,5}

The role of uric acid in heart failure

Complications and mortality of heart failure are high, despite the availability of several forms of treatment. Uric acid, the end product of purine metabolism would actively participate in the pathophysiology of heart failure. However, there is no consensus about its action in cardiovascular disease. Serum uric acid would have a protective antioxidant activity. This action could help to reduce or counteract the processes that cause or appear as a result of heart failure. However, these protective properties would vanish in the intracellular environment or in highly hydrophobic areas such as atherosclerotic plaques and adipose tissue. This review discusses the paradoxical action of uric acid in the pathophysiology of heart failure.

(Rev Med Chile 2011; 139: 505-515).

Key words: Heart failure; Oxidative stress; Uric acid.

A pesar de los avances en el estudio de la fisiopatología y terapia de la insuficiencia cardiaca, esta patología continúa siendo una de las principales causas de hospitalización y mortalidad tanto a nivel nacional como mundial¹⁻³.

Actualmente, la insuficiencia cardiaca (IC) se entiende como un proceso clínico muy complejo, caracterizado por un inadecuado funcionamiento ventricular y una serie de alteraciones neuro-hormonales que impiden al corazón suplir las necesidades metabólicas mínimas de los tejidos periféricos, traducándose en el establecimiento de estrés oxidativo e inflamación⁴.

Sólo en los últimos años se ha estudiado la importancia pronóstica y terapéutica de los trastornos metabólicos a nivel cardiovascular⁵⁻⁷. Entre

éstos, ha adquirido alto interés el estudio de las alteraciones del metabolismo del ácido úrico^{8,9}. Hasta la fecha, no existe un consenso acerca del papel del ácido úrico en la IC. Por una parte, diversos estudios básicos y clínicos sugieren que participa activamente en su génesis y progresión¹⁰⁻¹⁸, mientras otras investigaciones postulan una acción beneficiosa del ácido úrico a través de una actividad antioxidante¹⁹⁻²⁵.

Esta revisión discute cómo esta molécula puede ser tanto deletérea como benéfica. Para ello, se describirá la biología del ácido úrico, se presentarán y analizarán sus efectos deletéreos y beneficiosos y, finalmente, se sugieren algunos mecanismos que permiten explicar su acción paradójica en el sistema cardiovascular.

¹Escuela de Medicina, Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso. San Felipe, Chile.

²Departamento de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina.

³Facultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

⁴Centro FONDAPE Estudios Moleculares de la Célula, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.

⁵Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Este trabajo fue financiado en parte por los proyectos Fondo Nacional de Ciencias y Tecnología FONDECYT, Grant 1010992 (P.C.) y el Fondo en Áreas Prioritarias FONDAPE, Grant 15010006 (S.L.).

Recibido el 13 de mayo de 2010, aceptado el 30 de diciembre de 2010.

Correspondencia:
Drs. Douglas Greig y Pablo Castro. Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago. Teléfono: 56-2-3543624. E-mail: dgreig@puc.cl; pcastro@med.puc.cl

Biología del ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas en humanos producido mediante la acción enzimática de la xantina óxidoreductasa (XOR)²⁶ (Figura 1). Esta enzima se descubrió en la leche y, desde un principio, se pensó que podría participar activamente en la producción de especies reactivas del oxígeno (EROs)²⁷. Existe en dos formas que son convertibles entre sí, la xantina oxidasa (XO) y la xantina deshidrogenasa (XDH)²⁸. La XO reduce oxígeno molecular, mientras que la XDH reduce tanto oxígeno como el NAD^+ teniendo una gran afinidad por el segundo sustrato^{27,28}. Además, la XDH es más abundante *in vivo*²⁹ y puede ser convertida a XO en forma irreversible por una variedad de enzimas tales como tripsina, quimiotripsina y pancreatina³⁰. El hígado y el intestino delgado son las mayores fuentes de XO³¹, pero actualmente existe evidencia que tanto el corazón como el endotelio vascular expresan XO³²⁻³⁴. De hecho, su actividad se ha podido determinar a nivel endotelial humano, denominándose XO extracelular o unida al endotelio (ecXO)³⁵. La principal acción enzimática de la XO es la conversión catalítica consecutiva de hipoxantina a xantina y luego desde xantina a ácido úrico. Paralelamente, como subproductos de estas reacciones, se for-

man potentes EROs, moléculas que poseen alta reactividad con otros sustratos (Figura 1), tales como peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$)²⁶⁻²⁸. Por otro lado, el ácido úrico es principalmente excretado por los riñones y su concentración plasmática depende del pH de la orina, como también de otros factores tales como el volumen de orina, el volumen corporal, la función renal, dieta y el uso de ciertos medicamentos, entre otros^{21,36}. Los humanos poseen niveles más altos de ácido úrico que la mayoría de los otros mamíferos, pues estos últimos poseen una enzima llamada uricasa o urato oxidasa que metaboliza al ácido úrico circulante, produciendo alantoína que finalmente se elimina por la orina³⁷. El gen que codifica para la uricasa es inactivo en humanos y primates. De hecho, se piensa que su inactivación ocurrió en la época del mioceno (8 a 20 millones de años atrás), mediante la mutación en la región promotora de este gen, conduciendo a la pérdida de su actividad. Diversos estudios han sugerido que esta mutación ha conferido una ventaja de sobrevivencia a los humanos y primates, pues se postula que se logra mantener la presión sanguínea en ambientes carentes de sal. Otra hipótesis es que un aumento del ácido úrico por esta mutación, permitió incrementar la inteligencia a través de propiedades de estimulación cerebral que tendría el ácido úrico³⁷.

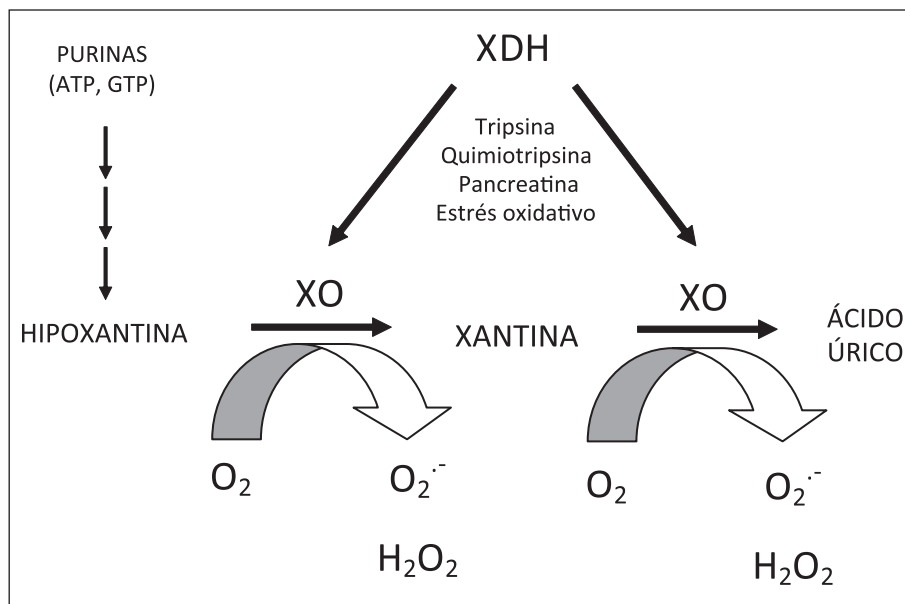


Figura 1. Metabolismo del ácido úrico en humanos.

Efectos deletéreos del ácido úrico en la insuficiencia cardíaca

Estudios básicos

La posible asociación entre la sobreproducción de ácido úrico, el daño miocárdico y la disfunción endotelial parece ser debido a la sobrerregulación de la actividad de XO, la cual es uno de los sistemas enzimáticos *in vivo* de mayor producción de EROs³⁸.

Se han descrito varios mecanismos por la cual el ácido úrico podría ser deletéreo en la insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que el ácido úrico producido en células dañadas, como en el caso de células necróticas, produce daño celular mediado por el sistema inmune³⁹, aumento en la producción del factor de necrosis tumoral tipo alfa (TNF- α) estimulada por endotoxina⁴⁰, oxidación del colesterol LDL⁴¹ y la producción de citoquinas pro-inflamatorias^{42,43}.

A nivel vascular, el ácido úrico estimula la síntesis de la proteína quimioattractante de monocitos tipo 1 (MCP-1) y proteína C reactiva (PCR), la cual estimula la infiltración de macrófagos e incrementa la actividad plaquetaria, pudiendo elevar el riesgo de trombosis^{44,45}. Ambos fenómenos, se asocian a inflamación y disfunción endotelial, los cuales contribuyen al desarrollo de insuficiencia cardíaca^{46,47}.

Modelos experimentales sugieren que la hiperuricemia participa en la génesis de enfermedades cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca. Mazzali et al describieron que ratas tratadas con un inhibidor de la uricasa desarrollaron hipertensión al cabo de varias semanas. En este modelo, se comprobó que la hipertensión se debió a la vasoconstricción renal mediada por el ácido úrico proveniente de la reducción de los niveles endoteliales de óxido nítrico, con la activación subsecuente del sistema renina-angiotensina⁴⁸. Posteriormente, en estas ratas hiperuricémicas se desarrolla enfermedad renal microvascular con histología similar a la arterioesclerosis, característica de la hipertensión esencial. El hecho de que las alteraciones microvasculares se desarrollen aun cuando la presión arterial esté controlada mediante un diurético, junto con la demostración de los efectos directos del ácido úrico sobre las células endoteliales y las células del músculo liso vascular^{49,50} indica que el ácido úrico puede causar microvasculopatía independientemente de hipertensión arterial.

Estudios clínicos y epidemiológicos

Diversos estudios clínicos y epidemiológicos han comprobado la relación entre los niveles de ácido úrico y varias enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial^{51,52}, síndrome metabólico^{53,54}, enfermedad coronaria^{55,56}, preeclampsia⁵⁷, enfermedad renal^{58,59} e insuficiencia cardíaca aguda¹⁷ y crónica^{13,16-18,60}. Al respecto, la relación entre ácido úrico e insuficiencia cardíaca ha sido observada a partir de niveles plasmáticos relativamente normales de ácido úrico (> 5,2 mg/dL) y no sólo en aquellos pacientes con hiperuricemia reconocida (niveles de ácido úrico > 6 mg/dL en mujeres y > 7 mg/dL en hombres). Un estudio en 212 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40%, mostró que la presencia de hiperuricemia ajustada por sexo, se asoció a un mayor riesgo de muerte o de rehospitalización en el largo plazo (mediana de seguimiento de 2 años), independiente de la capacidad funcional y presencia de insuficiencia renal previa. Estos resultados fueron significativos luego del ajuste por otras variables como la edad, función renal, clase NYHA, FEVI y el tratamiento farmacológico⁶¹. Del mismo modo, Anker et al¹¹ informaron que niveles plasmáticos elevados de ácido úrico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asociaron a una mayor mortalidad o necesidad de trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, independiente de la función renal, sodio plasmático, uso de diuréticos y edad del paciente. Este estudio intentó establecer al ácido úrico como un marcador de pronóstico y terapéutico adverso en la insuficiencia cardíaca crónica¹¹.

Por otro lado, varios estudios clínicos y multicéntricos han abordado el efecto de la inhibición de la XO con alopurinol u oxipurinol en la insuficiencia cardíaca, evaluando aspectos moleculares, clínicos y de morbi-mortalidad (Tabla 1). Por ejemplo, algunos estudios han evaluado la inhibición de XO respecto a la mejoría en la función endotelial de vasos periféricos. Todos ellos han mostrado una mejoría en la capacidad vasodilatadora tanto local como sistémica. Doehner et al⁶² determinaron mediante la adición de una infusión de acetilcolina y nitroglicerina, la vasodilatación dependiente (VDE) e independiente (VIE) del endotelio, respectivamente, en la arteria radial en 10 pacientes con insuficiencia cardíaca normouricémicos y 9 pacientes hiperuricémicos. En estos

Tabla 1. Estudios clínicos que evalúan el efecto de la inhibición de xantino oxidasa en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica

Autores	Tratamiento	Dosis día	Aleatorio placebo	n pacientes	Endpoints
Shehab et al ⁸⁸	Alopurinol 1 semana	100 o 300 mg	Sí	16	Función autonómica
Cappola et al ⁶⁰	Alopurinol 45 min	0.5-1.5 mg/min, 15 min	No	9	Función mecánica y energética
Doehner et al ⁶²	Alopurinol 1 semana	300 o 600 mg μ g/min	Sí	19 14	Función endotelial
Farquharson et al ⁸⁹	Alopurinol 1 mes	300 mg	Sí	11	Función endotelial
Gavin et al ⁶⁴	Alopurinol 3 meses	300 mg	Sí	50	BNP y TC6M
George et al ⁶³	Alopurinol Probenecid 1 mes	300-600 mg 1000 mg	Sí	30 26	Función endotelial
Cingolani et al ⁹⁰	Oxipurinol 1 mes	600 mg	Sí	60	FE TC6M
Hare et al ⁶⁵	Oxipurinol 2 años	600 mg	Sí	405	Morbilidad Mortalidad
Greig et al (Datos no publicados)	Atorvastatina \pm Alopurinol 2 meses	20 mg 300 mg	Sí	76	Función cardiaca y endotelial Estrés oxidativo Inflamación Remodelado

últimos, la infusión de alopurinol mejoró la VDE, pero no la VIE. Además, en un estudio cruzado, doble ciego, 14 pacientes hiperuricémicos con insuficiencia cardiaca se distribuyen en forma aleatoria a placebo o alopurinol por 1 semana. Este estudio mostró que los pacientes tratados con alopurinol presentaron una mejoría significativa de la función endotelial y que esta mejoría se correlacionó con el cambio en los niveles de ácido úrico⁶².

Recientemente, dos estudios aleatorizados y controlados con placebo no encontraron diferencias significativas en la mejoría de la capacidad funcional submáxima en este grupo de pacientes. En estos trabajos, tanto alopurinol (300 mg) como oxipurinol (600 mg) no aumentaron significativamente la distancia recorrida en 6 minutos^{63,64}. Estos hallazgos, en conjunto a los anteriores, sugieren que la inhibición de la XO, ya sea con alopurinol o oxipurinol puede mejorar la función endotelial, pero no la capacidad funcional.

Por otro lado, el *Oxyourinol Therapy for Congestive Heart Failure Trial*⁶⁵ (OPT-CHF) fue el

primer estudio clínico, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, que mostró los efectos de la inhibición de oxipurinol (600 mg) en pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática, disfunción sistólica y terapia médica óptima. Este estudio no mostró diferencias significativas en cuanto a morbilidad, mortalidad y calidad de vida, comparado con el placebo, pese a que la terapia con oxipurinol redujo significativamente los niveles de ácido úrico. En el análisis por subgrupos, se observó que los pacientes con ácido úrico basal > 9,5 mg/dL (n = 108) respondieron favorablemente al oxipurinol, mientras que los pacientes tratados con oxipurinol con niveles < 9,5 mg/dL exhibieron una tendencia al empeoramiento, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. Además, se observó que en el subgrupo tratado con oxipurinol, la reducción en los niveles de ácido úrico correlacionó favorablemente con la respuesta clínica. Estos autores sugieren que estos resultados son consistentes con los resultados epidemiológicos reportados por Anker et al¹¹, indicando que el

ácido úrico puede ser un excelente biomarcador de morbi-mortalidad en la insuficiencia cardiaca.

A pesar de esta amplia información molecular, clínica y epidemiológica, la importancia relativa de esta asociación entre el ácido úrico y la insuficiencia cardiaca sigue siendo controversial. Los autores del estudio Framingham han argumentado que el ácido úrico no es un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares y que en la evaluación del paciente, sólo se debe confiar en los factores de riesgo clásicos⁶⁶. Una dificultad para determinar si el ácido úrico por sí mismo debe ser considerado un factor de riesgo cardiovascular es que la hiperuricemia suele ir asociada con factores de riesgo cardiovascular establecidos y que varios de los estudios que recalcan esta acción deletérea en la insuficiencia cardiaca tienen sesgos de selección de pacientes y tratamiento de datos, entre otros⁶⁶. Por último, con el uso de alopurinol no es posible diferenciar si los efectos benéficos o deletéreos en el sistema cardiovascular son por la reducción de EROs o ácido úrico⁶³.

Efectos beneficiosos del ácido úrico en la insuficiencia cardiaca

Estudios básicos

Existe una extensa literatura científica *in vitro* indicando que el ácido úrico posee una fuerte actividad antioxidante⁶⁷⁻⁷¹. Varios mecanismos que han sido descritos pueden explicar en gran medida, su actividad antioxidante en el sistema cardiovascular^{25,72,73}.

El estudio publicado por Hink et al⁷⁴ demostró que tanto *in vitro* como en animales, el ácido úrico (a concentraciones cercanas a los niveles fisiológicos presentes en humanos), previene la inactivación de superóxido dismutasa extracelular (ecSOD) y SOD citosólica por el peróxido de hidrógeno mediante la reacción de peroxidasa que poseen las isoformas de SOD. Especialmente, en modelos animales se observó que al inhibir la uricasa se encontró que el aumento en los niveles de ácido úrico se relacionaba directamente con una mayor actividad de ecSOD y SOD citosólica en ratas deficientes en apoE, pero no en ratones silvestres. Este resultado sugiere que la inactivación de SOD puede participar en procesos cardiovasculares deletéreos y que el ácido úrico podría preservar esta actividad en humanos. Esta hipótesis nos condujo a demostrar si esta asociación

es relevante en humanos. Para este fin, investigamos la asociación entre los niveles de ácido úrico y la actividad de ecSOD y SOD eritrocitaria en humanos²⁵. Nuestros resultados muestran una correlación positiva entre los niveles de ácido úrico circulante y la actividad de ecSOD y SOD eritrocitaria en pacientes con insuficiencia cardiaca²⁵. Asimismo, Tan et al⁷⁵ han mostrado *in vitro* que el ácido úrico a concentraciones de 150 y 300 mM disminuyó la oxidación de xantina a ácido úrico y la formación de anión superóxido en 23 y 32%, respectivamente. Este resultado indica que el ácido úrico es un inhibidor efectivo de la formación de superóxido y de peróxido de hidrógeno por la acción enzimática de la XO a concentraciones cercanas a las encontradas en humanos, reflejando así la compleja interacción entre estrés oxidativo y los sistemas antioxidantes⁷⁵. Adicionalmente, el ácido úrico estabiliza al ácido ascórbico a través en una reacción que no implica degradación de ácido úrico⁷⁶. De hecho, se ha propuesto que el ácido úrico podría ser una adaptación evolutiva a nuestra incapacidad de sintetizar ácido ascórbico, permitiendo la actividad antioxidante del ascorbato en la vasculatura⁷⁷.

En resumen, esta evidencia experimental muestra que en ciertas condiciones tanto *in vitro* como *in vivo* la actividad antioxidante del ácido úrico protege al sistema cardiovascular.

Estudios clínicos y epidemiológicos

La elevación en los niveles plasmáticos de ácido úrico han sido asociados con el incremento de la actividad antioxidante expresado, a través de la medición de la capacidad antioxidante en plasma (FRAP). De hecho, se ha determinado que el ácido úrico entrega 60% de la capacidad antioxidante total que posee el plasma en humanos²⁴. En este contexto, existen investigaciones indicando que la administración previa de ácido úrico a sujetos sanos atenuaba el incremento en los niveles plasmáticos de 8- iso-PGF2 α (un marcador de estrés oxidativo) que se induce por el ejercicio⁷⁸. Es altamente probable que este efecto sea por su capacidad de contrarrestar la presencia de EROs, debido principalmente a las propiedades antioxidantes del ácido úrico⁷⁸. En otros estudios se ha visto que la administración de L-arginina disminuye los niveles de EROs y que se acompaña temporalmente con un aumento agudo en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico⁷⁹.

Los posibles efectos beneficiosos del ácido úrico en las enfermedades cardiovasculares han sido observados en estudios clínicos multicéntricos. Por ejemplo, en el estudio ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), el cual incluyó más de 30.000 pacientes hipertensos tratados con clortalidona, se sugirió que la reducción de la excreción renal y, concomitantemente, el aumento plasmático de los niveles de ácido úrico inducidos por el diurético, podría influir positivamente en la sobrevida de estos pacientes, y que concuerda con la hipótesis según lo propuesto por Reyes et al⁸⁰.

La paradoja

Considerando toda la información existente que relaciona el ácido úrico con la insuficiencia cardiaca, no es posible llegar a un consenso final respecto a las funciones más importantes de esta biomolécula en el sistema cardiovascular. Es claro que, de acuerdo a toda la literatura citada, el ácido úrico posee efectos demostrados tanto deletéreos como también beneficiosos. Creemos que es imposible sostener que el ácido úrico sea *per se* una molécula dañina o beneficiosa en la insuficiencia cardiaca. En este último tiempo se ha postulado una interesante hipótesis que formula al ácido úrico como una molécula *paradójica* en el sistema cardiovascular⁸¹⁻⁸³. Se han formulado diferentes explicaciones para entender esta dicotomía. Para eso,

es necesario circunscribirnos a sus propiedades de temporalidad, físico-químicas, compartimentales y celulares (Tabla 2).

En el último tiempo, se ha postulado que el ácido úrico puede pasar de ser una excelente molécula antioxidante a una fuerte molécula pro-oxidante. Este cambio puede depender de los sistemas físico-químicos y estructuras químicas que interaccionan con el ácido úrico (Ej: presencia de ácido ascórbico, metales de transición, moléculas pro-oxidantes, etcétera)⁸⁴. Adicionalmente, de acuerdo a ciertos estudios *in vitro*, se ha podido demostrar que este paso de antioxidante a pro-oxidante del ácido úrico es dependiente, además, del compartimento intracelular o extracelular en donde se encuentre. De hecho, la actividad antioxidante es más eficiente en condiciones hidrofílicas o acuosas que en medios hidrofóbicos⁸³. Por esto, es muy probable que a nivel extracelular, como en el plasma sanguíneo, las propiedades antioxidantes del ácido úrico se realicen en condiciones adecuadas, debido a las propiedades de hidrosolubilidad y a la presencia de otras moléculas antioxidantes que son capaces de reciclar al ácido úrico para perpetuar su acción antioxidante. Por el contrario, se ha visto que cuando el ácido úrico pierde estas condiciones fisicoquímicas antes descritas, como en el caso de la entrada a la célula (medio intracelular), o en zonas altamente hidrofóbicas (por ejemplo la placa aterosclerótica y tejido adiposo). En estas zonas, esta molécula adquiere propiedades pro-oxidantes y fomenta la perpetuación del estrés

Tabla 2. Características del ácido úrico en diferentes condiciones moleculares, físico-químicas y celulares

	Antioxidante	Pro-oxidante
Temporalidad	Aguda Crónica	Crónica
Solubilidad del medio	Hidrosoluble	Liposoluble
Compartimento celular	Extracelular (plasma)	Intracelular (Membrana) Intracelular (citosol) Placa aterosclerótica
Concentración	Baja Normal Alta	Alta
Tipo celular	Eritrocito Endotelio vascular Cardiomiocito	Adipocito Endotelio vascular Cardiomiocito

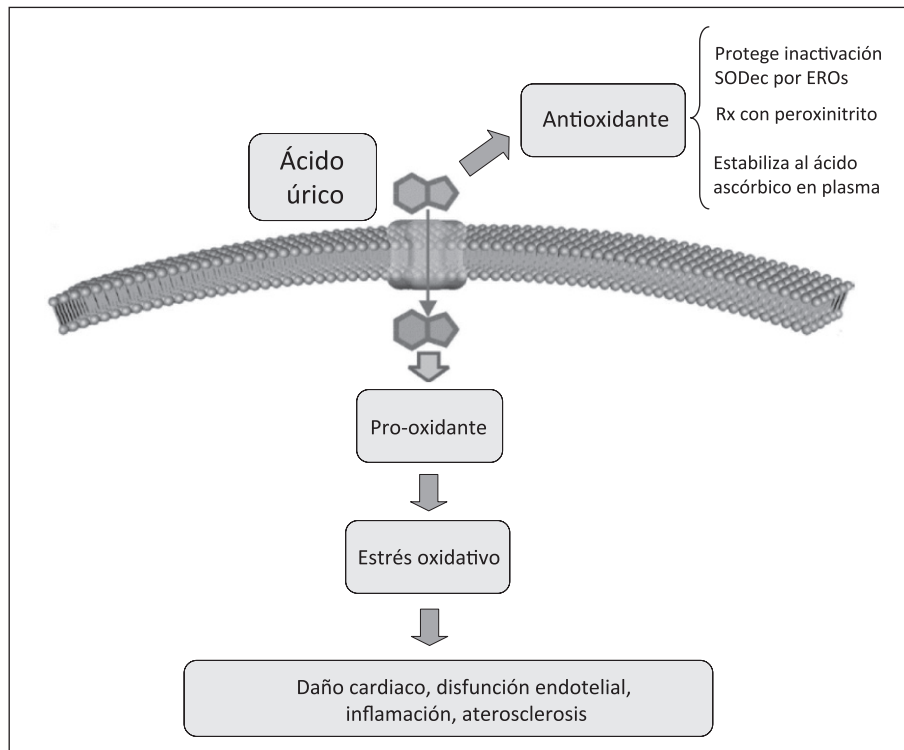


Figura 2. Modelo general de acción antioxidante y pro-oxidante del ácido úrico a nivel celular.

oxidativo en estos compartimentos (Figura 2)^{85,86}. Recientemente, Kim et al⁸⁷ han implementado una novedosa, sensible y específica técnica analítica (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masa en tándem) con el fin de determinar los niveles de ácido úrico extracelulares e intracelulares en forma independiente⁸⁷. Este interesante trabajo entrega una importante proyección básica y clínica, puesto que la estrategia para estudiar por separado, y muy detalladamente, las funciones del ácido úrico tanto a nivel extracelular como también en forma intracelular; podrá ayudar a resolver la paradoja del ácido úrico a nivel cardiovascular.

Conclusiones

A pesar de la amplia información molecular, clínica y epidemiológica, la importancia relativa de esta asociación entre el ácido úrico y la insuficiencia cardiaca sigue siendo controvertida. De acuerdo a las evidencias entregadas, es posible sugerir que el ácido úrico no es un buen biomarcador

clínico en la insuficiencia cardiaca como se ha propuesto por algunos grupos de investigación, pues su concentración y actividad depende de aspectos tanto moleculares (efecto pro y anti-oxidante), clínicos como demográficos, pudiendo así, explicar en parte la paradójica función del ácido úrico en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca.

Referencias

1. Castro GP, Verdejo PH, Vukasovic JL, Garcés E, González I. [Predictors of hospital death and prolonged hospitalization in patients with cardiac failure in Chilean hospitals]. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1083-91.
2. Vukasovic JL, Castro GP, Sepúlveda ML, Nazzari NC, Garcés FE, Concepción CR, et al. [Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction: results of the Chilean national registry of heart failure, ICARO]. *Rev Med Chile* 2006; 134: 539-48.
3. Castro P, Vukasovic JL, Garcés E, Sepúlveda L, Ferrada M, Alvarado S. [Cardiac failure in Chilean hospitals: results of the National Registry of Heart Failure, ICARO]. *Rev Med Chile* 2004; 132: 655-62.

4. Greig D, Castro P, Gabrielli L, Miranda R, Verdejo H, Alcaíno H, et al. [Inflammation and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure]. *Rev Med Chile* 2008; 136: 687-93.
5. Murray AJ, Edwards LM, Clarke K. Mitochondria and heart failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10: 704-11.
6. Nystrom T. The potential beneficial role of glucagon-like peptide-1 in endothelial dysfunction and heart failure associated with insulin resistance. *Horm Metab Res* 2008; 40: 593-606.
7. Rosca MG, Hoppel CL. New aspects of impaired mitochondrial function in heart failure. *J Bioenerg Biomembr* 2009; 41: 107-12.
8. Lainscak M, von Haehling S, Springer J, Anker SD. Biomarkers for chronic heart failure. *Heart Fail Monit* 2007; 5: 77-82.
9. Lainscak M, Anker SD. Prognostic factors in chronic heart failure. A review of serum biomarkers, metabolic changes, symptoms, and scoring systems. *Herz* 2009; 34: 141-7.
10. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation* 2003; 107: 1951-3.
11. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
12. Martínez A, González A, Cerda C, Pérez P, Castro P, Pérez O, et al. [Prognostic value of hyperuricemia in chronic heart failure]. *Rev Med Chile* 2004; 132: 1031-36.
13. Cengel A, Turkoglu S, Turfan M, Boyaci B. Serum uric acid levels as a predictor of in-hospital death in patients hospitalized for decompensated heart failure. *Acta Cardiol* 2005; 60: 489-92.
14. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Okuyama H, Nozaki N, Hirono O, et al. Hyperuricemia associated with high cardiac event rates in the elderly with chronic heart failure. *J Cardiol* 2006; 47: 219-28.
15. Jankowska EA, Ponikowska B, Majda J, Zymlinski R, Trzaska M, Reczuch K, et al. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 115: 151-5.
16. Sakai H, Tsutamato T, Tsutsui T, Tanaka T, Ishikawa C, Horie M. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1006-11.
17. 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.
18. Ekundayo OJ, Dell'italia LJ, Sanders PW, Arnett D, Aban I, Love TE, et al. Association between hyperuricemia and incident heart failure among older adults: A propensity-matched study. *Int J Cardiol* 2009.
19. Nakanishi N, Suzuki K, Kawashimo H, Nakamura K, Tatara K. Serum uric acid: correlation with biological, clinical and behavioral factors in Japanese men. *J Epidemiol* 1999; 9: 99-106.
20. Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Comstock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Atherosclerosis* 2000; 148: 131-9.
21. Reyes AJ, Leary WP. The increase in serum uric acid induced by diuretics could be beneficial to cardiovascular prognosis in hypertension: a hypothesis. *J Hypertens* 2003; 21: 1775-77.
22. Chamorro A, Planas AM, Muner DS, Deulofeu R. Uric acid administration for neuroprotection in patients with acute brain ischemia. *Med Hypotheses* 2004; 62: 173-6.
23. Hsu CC, Yin MC, Tian R. Ascorbic acid and uric acid suppress glucose-induced fibronectin and vascular endothelial growth factor production in human endothelial cells. *J Diabetes Complications* 2005; 19: 96-100.
24. Reyes AJ. The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 461-67.
25. Alcaíno H, Greig D, Chiong M, Verdejo H, Miranda R, Concepción R, et al. Serum uric acid correlates with extracellular superoxide dismutase activity in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 646-51.
26. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004; 555: 589-606.
27. Hille R, Massey V. Studies on the oxidative half-reaction of xanthine oxidase. *J Biol Chem* 1981; 256: 9090-5.
28. Nishino T. The conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase and the role of the enzyme in reperfusion injury. *J Biochem* 1994; 116: 1-6.
29. Waud WR, Rajagopalan KV. Purification and properties of the NAD⁺-dependent (type D) and O₂-dependent (type O) forms of rat liver xanthine dehydrogenase. *Arch Biochem Biophys* 1976; 172: 354-64.
30. Della CE, Gozzetti G, Novello F, Stirpe F. Properties of the xanthine oxidase from human liver. *Biochim Biophys Acta* 1969; 191: 164-6.
31. Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. *Lab Invest* 1999; 79: 967-74.
32. de Jong JW, van der MP, Nieukoop AS, Huizer T, Stroeve

- RJ, Bos E. Xanthine oxidoreductase activity in perfused hearts of various species, including humans. *Circ Res* 1990; 67: 770-3.
33. Sarnesto A, Linder N, Raivio KO. Organ distribution and molecular forms of human xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase protein. *Lab Invest* 1996; 74: 48-56.
 34. Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. *Lab Invest* 1999; 79: 967-74.
 35. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation* 2002; 106: 3073-8.
 36. García PJ, Mateos FA. Clinical and biochemical aspects of uric acid overproduction. *Pharm World Sci* 1994; 16: 40-54.
 37. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, Rideout BA, Oliver WJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3-8.
 38. Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart* 2007; 93: 903-7.
 39. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-21.
 40. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003; 425: 516-21.
 41. Schlotte V, Sevanian A, Hochstein P, Weithmann KU. Effect of uric acid and chemical analogues on oxidation of human low density lipoprotein in vitro. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 839-47.
 42. Alwan WH, Dieppe PA, Elson CJ, Bradfield JW. Hydroxyapatite and urate crystal induced cytokine release by macrophages. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 476-82.
 43. Jaramillo M, Godbout M, Naccache PH, Olivier M. Signaling events involved in macrophage chemokine expression in response to monosodium urate crystals. *J Biol Chem* 2004; 279: 52797-805.
 44. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003; 41: 1287-93.
 45. Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol* 2005; 25: 425-33.
 46. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100: 347-53.
 47. Miranda HR, Castro GP, Verdejo PH, Chiong M, Díaz-Araya G, Mellado R, et al. [Oxidative stress and inflammation in heart failure: mechanisms of damage and therapeutic alternatives]. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1056-63.
 48. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101-6.
 49. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-42.
 50. 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.
 51. de AC, Turner ST, Kullo IJ. Serum uric acid is associated with microvascular function in hypertensive individuals. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 610-5.
 52. Langlois M, De Bacquer D, Duprez D, De Buyzere M, Delanghe J, Blaton V. Serum uric acid in hypertensive patients with and without peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2003; 168: 163-8.
 53. 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.
 54. Riches PL, Wright AF, Ralston SH. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R177-84.
 55. Brodov Y, Behar S, Goldenberg I, Boyko V, Chouraqui P. Usefulness of combining serum uric acid and C-reactive protein for risk stratification of patients with coronary artery disease (Bezafibrate Infarction Prevention [BIP] study). *Am J Cardiol* 2009; 104: 194-8.
 56. 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.
 57. Cnossen JS, Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 519-25.
 58. Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 526-30.
 59. Nakagawa T, Cirillo P, Sato W, Gersch M, Sautin Y, Roncal C, et al. The conundrum of hyperuricemia, metabolic

- syndrome, and renal disease. *Intern Emerg Med* 2008; 3: 313-8.
60. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2407-11.
 61. Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruipérez JA, Valdés M. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 518-24.
 62. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-León 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.
 63. 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.
 64. Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005; 91: 749-53.
 65. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr, Freudenberger R, Colucci WS, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2301-9.
 66. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J, III, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-8.
 67. Meadows J, Smith RC. Uric acid protects erythrocytes from ozone-induced changes. *Environ Res* 1987; 43: 410-6.
 68. Becker BF, Reinholz N, Ozcelik T, Leipert B, Gerlach E. Uric acid as radical scavenger and antioxidant in the heart. *Pflugers Arch* 1989; 415: 127-35.
 69. Souza AV, Petretski JH, Demasi M, Bechara EJ, Oliveira PL. Urate protects a blood-sucking insect against hemin-induced oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 209-14.
 70. Gavella M, Lipovac V, Vucic M, Rocic B. Evaluation of ascorbate and urate antioxidant capacity in human semen. *Andrologia* 1997; 29: 29-35.
 71. Spitsin SV, Scott GS, Mikheeva T, Zborek A, Kean RB, Brimer CM, et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 1363-71.
 72. Johnson RJ, Rivard C, Nakagawa T, Sautin YY, Sánchez-Lozada LG. Uric acid: more to learn, more experiments to do. *Am J Hypertens* 2009; 22: 952-3.
 73. Verdejo H, Alcaíno H, Greig D, García L, Pizarro M, Chiong M, et al. Uric acid, xanthine oxidase and heart failure: unresolved issues. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1271-2.
 74. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1402-8.
 75. Tan S, Radi R, Gaudier F, Evans RA, Rivera A, Kirk KA, et al. Physiologic levels of uric acid inhibit xanthine oxidase in human plasma. *Pediatr Res* 1993; 34: 303-7.
 76. Sevanian A, Davies KJ, Hochstein P. Serum urate as an antioxidant for ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1129S-34S.
 77. Johnson RJ, Gaucher EA, Sautin YY, Henderson GN, Angerhofer AJ, 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: 22-31.
 78. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond)* 2003; 105: 425-30.
 79. Lin WT, Yang SC, Tsai SC, Huang CC, Lee NY. L-Arginine attenuates xanthine oxidase and myeloperoxidase activities in hearts of rats during exhaustive exercise. *Br J Nutr* 2006; 95: 67-75.
 80. Reyes AJ, Leary WP. The ALLHAT and the cardioprotection conferred by diuretics in hypertensive patients: a connection with uric acid? *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 485-7.
 81. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, Favaloro EJ, Targher G. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2008; 392: 1-7.
 82. Mandell BF. The crystal, the gout, and the paradox. *Cleve Clin J Med* 2002; 69: 720.
 83. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008; 27: 608-19.
 84. 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: 512-21.
 85. Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol* 2003; 93: 284-9.
 86. Felici C, Ciari I, Terzuoli L, Porcelli B, Setacci C, Giubolini M, et al. Purine catabolism in advanced carotid

- artery plaque. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2006; 25: 1291-4.
87. Kim KM, Henderson GN, Ouyang X, Frye RF, Sautin YY, Feig DI, et al. A sensitive and specific liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of intracellular and extracellular uric acid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009; 877: 2032-8.
88. Shehab AM, Butler R, MacFadyen RJ, Struthers AD. A placebo-controlled study examining the effect of allopurinol on heart rate variability and dysrhythmia counts in chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 329-34.
89. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-6.
90. Cingolani HE, Plastino JA, Escudero EM, Mangal B, Brown J, Pérez NG. The effect of xanthine oxidase inhibition upon ejection fraction in heart failure patients: La Plata Study. *J Card Fail* 2006; 12: 491-8.