

# Ácido úrico: un neuroprotector en busca de patrocinador

## **E**l tratamiento combinado en el ictus isquémico agudo

El único tratamiento aprobado para los pacientes con un ictus isquémico agudo es el rTPA, por lo que cualquier avance en el arsenal terapéutico puede tener una gran repercusión en la práctica clínica. La estrecha ventana terapéutica del rTPA (tres horas) y el miedo a sus complicaciones hemorrágicas son las principales razones que explican que pocos pacientes sean tratados en la actualidad con este fármaco trombolítico<sup>1</sup>. Con el objetivo de aumentar la seguridad y la ventana terapéutica del rTPA, desde hace años se trabaja en la búsqueda de una asociación del tratamiento reperfusor con agentes neuroprotectores entre los que destacan diversos fármacos antioxidantes. El estrés oxidativo es uno de los mecanismos implicados en la cascada isquémica que desemboca en la muerte celular, principalmente en situaciones que implican isquemia-reperusión. En modelos de isquemia experimental la reperusión se ha asociado con el riesgo de hemorragia en las ratas tratadas con rTPA, evidenciándose una disminución del riesgo hemorrágico en los animales tratados de forma concomitante con agentes antioxidantes<sup>2</sup>. Sin embargo, la investigación clínica no ha ofrecido hasta la fecha resultados positivos en ninguno de los tres ensayos clínicos realizados<sup>3</sup>.

## El ácido úrico es una potente molécula antioxidante

En casi todas las especies animales el ácido úrico (AU) es metabolizado por la enzima urato oxidasa a alantoína. En el ser humano, el AU es

el producto final del metabolismo de las purinas y su concentración es más elevada que en el resto de las especies, lo que podría significar una ventaja evolutiva<sup>4</sup>. Su distribución en el organismo es ubicua, por lo que está presente tanto dentro de las células como en la mayoría de los fluidos corporales, lo que le permite tener funciones diversas de gran importancia biológica entre las que destaca su función antioxidante. Efectivamente, el AU es el antioxidante no enzimático más importante del cuerpo humano, con un espectro de acción amplio, siendo capaz de quelar radicales libres, iones metálicos tales como el hierro y el cobre, inhibir el daño producido por el peroxinitrito (radical libre altamente reactivo) y actuar como una sustancia oxidable capaz de aceptar electrones<sup>5</sup>.

## El ácido úrico como molécula con capacidad neuroprotectora

La capacidad neuroprotectora de la administración exógena de AU se ha demostrado en modelos de isquemia experimental *in vitro* e *in vivo*, así como en modelos de daño inflamatorio del sistema nervioso central (encefalitis alérgica experimental). Su efecto neuroprotector se ha asociado tanto a su acción antioxidante como a la reducción de la excitotoxicidad por glutamato o a la protección de la barrera hematoencefálica<sup>6,7</sup>. En el modelo intraluminal de isquemia cerebral permanente o transitoria de rata, la administración exógena de AU reduce el volumen de la lesión y el grado de afectación neurológica<sup>5</sup>. Asimismo, en el modelo de isquemia tromboembólica en rata, más cercano a la situación clínica de nuestros pacientes, la administración endovenosa de AU es capaz de reducir el volumen de le-

sión, el grado de déficit neurológico, el daño oxidativo y la infiltración por neutrófilos<sup>8</sup>. Además, los efectos del AU son sinérgicos respecto a los conseguidos con el rTPA<sup>8</sup>. Todas estas evidencias preclínicas avalan el desarrollo de una investigación clínica que evalúe el papel de la terapia combinada entre el rTPA y el AU en el ictus humano<sup>9</sup>.

## La hiperuricemia basal se asocia a buen pronóstico en pacientes con ictus isquémico agudo

Además de las evidencias experimentales anteriormente comentadas, existen datos clínicos que avalan el papel del AU en la isquemia cerebral aguda. Así, en un estudio reciente se analizaron 881 pacientes consecutivos con ictus en los que se midieron los niveles de AU a las  $18,2 \pm 15,5$  horas del inicio de los síntomas. En estos pacientes, tanto la afectación neurológica inicial como el tamaño final del infarto y la situación clínica en el momento del alta médica estaban inversamente relacionadas con los niveles séricos de AU, observándose también que por cada mg/dl de incremento del AU existía un 12% de incremento de la probabilidad de recuperación neurológica completa al alta<sup>10</sup>.

## La uricemia desciende precozmente tras la isquemia cerebral aguda, ¿una nueva diana terapéutica?

En un ensayo clínico realizado por nuestro grupo en pacientes con ictus isquémico,

mico de menos de tres horas de evolución tratado con rTPA, se observó un descenso precoz de los niveles séricos de AU durante las horas inmediatas al ictus<sup>11</sup>. Este descenso precoz de la uricemia "endógena" probablemente traduce la existencia de un consumo oxidativo no enzimático del AU en relación con el exceso de radicales libres generados durante la isquemia y donde el AU actuaría como un tampón neutralizador de estas sustancias intentando mantener la homeostasis. Reponer esta caída de la uricemia durante la fase aguda del ictus podría ser, por tanto, una nueva diana terapéutica en el ictus isquémico agudo<sup>11</sup>.

## En busca de un tratamiento biológicamente plausible, seguro, eficaz y barato

Pero, ¿es segura la administración exógena de AU en humanos? En voluntarios sanos, la administración de dosis de hasta 1.000 mg de AU por vía endovenosa se mostró segura y capaz de aumentar de forma significativa la capacidad antioxidante del suero y de disminuir la concentración de marcadores de daño oxidativo sobre los lípidos de la membrana celular, tales como el malonildialdehído (MDA)<sup>12</sup>. Más recientemente, nuestro grupo ha concluido un estu-

dio doble-ciego controlado con vehículo en el que 24 pacientes con ictus de menos de tres horas de evolución fueron tratados con rTPA (0,9 mg/kg) y fueron aleatorizados a recibir 500 o 1.000 mg de AU o vehículo. En este estudio ningún paciente experimentó un efecto adverso grave relacionado con el AU y el tratamiento con AU fue capaz de compensar la caída inicial de la uricemia antes descrita. Además, a los cinco días del ictus y con una relación dosis-respuesta, el tratamiento fue capaz de reducir la peroxidación lipídica (medida como los niveles plasmáticos de MDA). En resumen, el ensayo demostró la factibilidad, seguridad clínica y eficacia antioxidante del AU administrado en pacientes con ictus tratados con rTPA<sup>11</sup>.

En resumen, de la relación existente entre el AU y la isquemia cerebral humana pueden derivarse las siguientes evidencias principales:

- Existe una relación directa entre la uricemia basal y la capacidad de recuperación funcional después de un ictus.
- Se produce un consumo precoz de AU durante la isquemia.
- La reposición exógena de AU en el paciente con ictus es clínicamente segura e incrementa la capacidad antioxidante del organismo. Sobre la base de todas estas evidencias se ha diseñado un ensayo clínico de fase III que próximamente evaluará en diversos hospitales españoles la eficacia clínica del tratamiento combinado con AU y rTPA.

## Bibliografía

1. Brown DL, Barsan WG, Lisabeth LD, Gallery ME, Morgenstern LB. Survey of emergency physicians about recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med.* 2005; 46: 56-60.
2. Asahi M, Asahi K, Wang X, Lo EH. Reduction of tissue plasminogen activator-induced hemorrhage and brain injury by free radical spin trapping after embolic focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000; 20: 452-7.
3. [www.astrazeneca.com/pressrelease/5279.aspx](http://www.astrazeneca.com/pressrelease/5279.aspx).
4. Wu X, Muzny DM, Lee CC, Caskey CT. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution. *J Mol Evol.* 1992; 34: 78-84.
5. 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 EE.UU.* 1981; 78: 6858-62.
6. 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: 613-25.
7. Kean RB, Spitsin SV, Mikheeva T, Scott GS, Hooper DC. The peroxynitrite scavenger uric acid prevents inflammatory cell invasion into the central nervous system in experimental allergic encephalomyelitis through maintenance of blood-central nervous system barrier integrity. *J Immunol.* 2000; 1; 165(11): 6511-8.
8. Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro A. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27(1): 14-20.
9. 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.
10. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* 2002; 33: 1048-52.
11. Amaro S, Soy D, Obach V, Cervera A, Planas AM, Chamorro A. A pilot study of dual treatment with rt-PA and uric acid in patients with acute ischemic stroke. *Stroke.* In press.
12. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38: 365-71.