

## El manejo renal del ácido úrico

J. M. CASTRILLO.

Unidad Metabólica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

En el siglo pasado se inicia el estudio del manejo renal de ácido úrico, en sujetos afectados de gota, con el fin de aclarar la patogenia de la hiperuricemia característica de esta enfermedad <sup>1</sup>. En 1973 se inscribe, en el estudio de este problema, el último hito, al demostrarse la existencia del llamado cuarto componente, la reabsorción post-secretoria <sup>2</sup>.

Como consecuencia, en el momento presente, se acepta, de forma general, que el ácido úrico es manejado por el riñón a través de cuatro componentes o mecanismos: *Filtración glomerular*, *Reabsorción proximal precoz*, *Secreción tubular* en una región más distal del tubo proximal y por último *Reabsorción postsecreción*, cuya localización anatómica no está aún precisada con exactitud y que pudiera acontecer en los últimos tramos del tubo proximal, puede que en el distal o quizás en ambos.

La importancia del riñón en el control homeostático del ácido úrico del plasma es máxima <sup>3</sup>. Las formas más frecuentes de hiperuricemia, en la práctica clínica, son consecuencia bien de una reducción en el filtrado glomerular, bien de una alteración del manejo tubular. En este último caso pueden darse dos modalidades, el aumento en la reabsorción proximal, distal o ambas; una relativa incapacidad para secretar urato al túbulo, fundamentalmente en situación de hiperuricemia, es la otra modalidad que caracteriza a la mayoría de los casos de gota primaria <sup>4</sup>.

En la patogenia de las hipouricemias, anomalía menos frecuente, tienen también una importancia mayoritaria las tubulopatías, que se caracterizan por trastornos, a los dos niveles de reabsorción tubular del ácido úrico, bien aislada o combinadamente <sup>5</sup> mientras que es improbable un aumento en la secreción tubular. La filtración glomerular del urato plasmático, es el primero de los mecanismos. La cuantía de la misma ha sido tema debatido hasta hace poco tiempo. Las dudas provenían de la incertidumbre existente en la cantidad de urato que circula unido a proteínas plasmáticas, lo que condicionaría la tasa filtrada; los datos experimentales existentes arrojaban valores discrepantes, que oscilaban de un 25 a 30 % de urato unido a proteínas en la experiencia de Alvsaker <sup>6</sup> a un 5 % en la de otros autores <sup>7</sup>. La razón de tal discrepancia radicaba en diferencias existentes en las condiciones en que se realizaban las experiencias. En el momento presente, esta totalmente aclarado que la temperatura modifica la unión

del urato a las proteínas del plasma, de tal modo que al reducirse por debajo de los 20°C, el porcentaje de úrico unido a proteínas supera el 25 %.

Así pues, el ácido úrico del plasma se filtra libremente por el glomérulo a 37°C, en un 95 %. Habitualmente es la reducción en la filtración glomerular, la causa de un sustancial número de las hiperuricemias detectadas en la práctica médica <sup>9</sup>.

La reabsorción tubular, en los tramos iniciales del túbulo proximal, es el segundo mecanismo del manejo renal de urato. Entre el 98 y 100 % del úrico filtrado se incorpora de nuevo al plasma del capilar peritubular, por este componente <sup>10</sup>. El estado de expansión o contracción del líquido extracelular, es el principal elemento regulador de este mecanismo. La reabsorción proximal aumenta en caso de hipovolemia o depleción hidrosalina, contribuyendo al desarrollo de hiperuricemia. Este sería un mecanismo por el que los diuréticos elevan el urato plasmático <sup>11</sup>. La expansión del espacio extracelular induciría un descenso en la reabsorción proximal, que aumentaría el úrico urinario, pero no está demostrado que pueda inducir hipouricemia. Esta se produce en raros casos de alteración tubular, conocidos como mutación dalmaciana, en los que la pérdida de úrico se presenta aisladamente <sup>12</sup>. En el Fanconi y otras tubulopatías complejas, <sup>5</sup> la pérdida de úrico se acompaña de la de otras sustancias, como glucosa, fosfato, aminoácidos, etc.

El tercer componente del manejo renal de uratos, lo constituye la secreción desde el capilar peritubular a la luz del tubo.

Antes de exponer como tiene lugar, es obligado hablar de un sistema de transporte activo, existente en el riñón, para todas las sustancias que se comportan en el organismo como ácidos débiles o aniones <sup>13</sup>, el cual es inespecífico y en el que se incluye el ácido úrico plasmático, que en virtud de su pK y del pH sanguíneo, circula en un 98 % como urato sódico, comportándose como un anion. Comparten con el urato este sistema de transporte, y por ello pueden dar lugar a interferencias en su manejo renal, entre otras las siguientes sustancias: fenoles, sulfonamidas, ácidos mono y dicarboxílicos, conjugados glucuronidos, hipurato, penicilina, contrastes iodados, diuréticos, antiinflamatorios, etc.

La existencia de la secreción tubular de urato no se postuló hasta 1959 estando mediada por un por-

tador, y siendo dependiente de la concentración plasmática del mismo <sup>14</sup>. Para demostrar su existencia se realizaron estudios en personas con ligera insuficiencia renal, a las que se administraron uricosuricos e infusiones de manitol y urato, con lo que se consiguió la eliminación de mayores cantidades de urato que las existentes en el filtrado glomerular.

La pirazinamida, una droga utilizada en el tratamiento de la tuberculosis, resultó inhibir, casi completa y selectivamente, la secreción tubular de urato, convirtiéndose en una excelente herramienta para estudiar este componente <sup>15</sup>. Cuando se administra a los controles, produce una reducción en el urato urinario de gran magnitud. La cantidad residual que sigue apareciendo en orina se estima como el resultado de la cantidad de úrico filtrado que escapa a la reabsorción <sup>16</sup>.

El cuarto componente, reabsorción postsecretoria, se empezó a sospechar al interpretar los resultados de experimentos con microperfusión fija en ratas, que arrojaban valores de urato, en el líquido tubular proximal, que excedían la concentración en el plasma. Como el úrico urinario era menor, se concluyó que habría una reabsorción postsecretoria, que debía ocurrir muy alejada del punto de secreción <sup>2</sup>.

Estudios similares en chimpances indicaron que una cantidad sustancial del urato secretado a la luz tubular era reabsorbido <sup>17</sup>. Cuando esta reabsorción era inhibida por la administración de probenecid, se constató que la secreción tubular era mayor que la cantidad total de urato de la orina, indicando una reabsorción postsecretoria. El tratamiento previo con pirazinamida frenaba la respuesta uricosurica a diferentes drogas y a los contrastes iodados.

La inclusión de la reabsorción postsecretoria como el último mecanismo de una hipótesis de cuatro componentes, requiere una interacción entre secreción y reabsorción postsecretoria, similar al equilibrio glomerulo-tubular proximal.

Cuando ante una alteración en la tasa de ácido úrico plasmático queramos, conocer su patogenia, lo primero a valorar será la uricosuria de 24 hs., en una ingesta conocida de purinas <sup>17</sup>. Los casos en que la patogenia sea renal, tendrán una eliminación ajustada a la ingesta o por debajo de ella si se trata de una hiperuricemia, sobrepasándola en caso de hipouricemia.

El siguiente paso será conocer la filtración glomerular cuyo descenso, por debajo de los 30 ml/min inducirá hiperuricemia <sup>3</sup>.

El manejo tubular de úrico nos vendrá dado por las variaciones de la excreción fraccional del mismo, es decir el cociente del aclaramiento de

urato por el de creatinina. Sus valores normales oscilan entre 0.05 y 0.10 <sup>19</sup>. Si está incrementado indicará pérdida tubular de urato, si reducido retención. Tanto un caso como el otro obedecerá al balance entre mecanismos reabsortivos y secretores. Para conocer cual es el responsable, será necesario, practicar una prueba de Pirazinamida <sup>16</sup>, si existe hiperuricemia por un defecto secretor estará reducido el componente de urato urinario suprimido por la droga <sup>4</sup>. En el caso de una hipouricemia de origen reabsortivo presecretor, el descenso del úrico urinario inducido por la pirazinamida será de un 50%, en lugar del 90-95 % habitual <sup>12</sup>. Si el defecto reside en el mecanismo postsecretor la respuesta será normal. En ese caso se administrará unos días más tarde probenecid, si produce una uricosuria menor de tres veces la basal se confirmará el defecto, hecho que por primera vez describieron nuestros compatriotas Barrientos y cols <sup>20</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- GARROD, A. B.: «Observations on certain pathological conditions of blood and urine in gout rheumatism, in Bright's disease». *Tr. M-Chir. Soc.* 31: 83, 1848.
- DIAMOND, H. S.; PAOLINO, J. S.: «Evidence for a postsecretory reabsorptive site for uric acid in man». *J. Clin. Invest.* 52: 1491-1499, 1973.
- RIESELBACH, R. E.; STEELE, T. H.: «Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease». *Am. J. Med.* 56: 665-675, 1974.
- RIESELBACH, R. E.; SORENSEN, L. B.; SHELPI, W. D. et al. «Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout». *Ann. Intern. Med.* 73: 359-366, 1970.
- WYNGAARDEN, J. B.; KELLEY, W. N.: «Miscellaneous forms of hypouricemia». *En Gout and hypouricemia*. Pags. 411-418, Grune-Stratton, Nueva York, 1976.
- ALVSAKER, J. O.: «Uric acid in human plasma. IV. Investigations on the interaction between the urate and the macromolecular fractions in plasma from healthy individuals and patients with diseases associated with hyperuricemia». *Scand J. Clin. Lab. Invest.* 17: 476-496, 1965.
- POSTLETHWAITE, A. E.; GUTMAN, R. A.; KELLEY, W. N.: «Salicylate-mediated increase in urate removal during hemodialysis; evidence for urate binding to protein in vivo». *Metabolism* 23: 771-777, 1974.
- KLINENBERG, J. R.; KIPPEN, I.: «The binding of urate to plasma proteins determined by means of equilibrium dialysis». *J. Lab. Clin. Med.* 75: 503-509, 1970.
- BOSS, G. R.; SEEGMILLER, J. E.: «Hyperuricemia and gout». *N. Engl. J. Med.* 300: 1459-1468, 1979.
- STEELE T. H.: «Control of uric acid excretion». *N. Eng. J. Med.* 284: 1193-1196, 1971.
- HOLMES, E. W.; KELLEY, W. N.; WYNGAARDEN, J. B.: «The kidney and uric acid excretion in man». *Kidney Int.* 2: 115-118, 1972.
- GREENE, M. L.; MARCUR, R.; AURBACH, G D et al. «Hypouricemia due to isolate renal tubular defect. Dalmatian dog mutation in man». *Am. J. Med.* 53: 361-367, 1972.
- WINER, I. M.: «Transport of weak acids and bases». *En Handbook of Physiology*. Secc 8, Renal Physiology, Eds: Orloff Y. y Berliner R. W. Am. Physiol. Soc. Washington D C., 1973.
- MEISEL, A. D.; DIAMOND, H. S.: «Inhibition of probenecid uricosuria by pirazinamide and para-aminohippurate». *Am. J. Physiol.* 232: 222-226, 1977.
- STEELE, T. H.: «Urate secretion in man. The pyrazinamide supression test». *Ann. Int. Med.* 79: 734-740, 1973.
- FANELLI, G. M. Jr.; WEINER, I. M.: «Pyrazinoate excretion in the chimpanzee Relation to urate disposition and the actions of uricosuric drugs». *J. Clin. Invest.* 52: 1946-1950, 1973.
- SEEGMILLER, J. E.; GRAYZEL, A. I.; LASTER L et al.: «Uric and production in gout». *J. Clin. Invest.* 40: 1304-1314, 1961.
- RAPADO, A.: «Acido úrico y función renal». *Tesis Doctoral. Universidad Complutense*. Madrid, 1965.
- BARRIENTOS, A. PEREZ DIAZ V.; DIAZ GONZALEZ, R.; RODICIO, J. L.: «Hypouricemia by defect in the tubular reabsorption». *Arch Int. Med.* 139: 787-792, 1979.