

Estudio farmacológico del gobierno renal excretor de ácido úrico en la gota primaria del adulto

A. MUÑOZ SANZ, J. GARCIA PUIG, F. MATEOS ANTON *, M. PEREZ MIRANDA ** y J. ORTIZ VAZQUEZ.

Departamentos de Medicina Interna y Biopatología Clínica * Ciudad Sanitaria «La Paz». Universidad Autónoma. Madrid.

Departamento de Medicina Interna ** Residencia Sanitaria «Nuestra Señora del Perpetuo Socorro». Universidad de Extremadura. Badajoz.

RESUMEN

La hiperuricemia de la gota primaria del adulto puede deberse a sobreproducción metabólica de ácido úrico y/o infraexcreción renal de uratos. Los tests farmacológicos de la pirazinamida (PZA) y probenecid (PB) permiten evaluar las distintas fases tubulares que gobiernan la excreción renal de ácido úrico y, en consecuencia, establecer si una hiperuricemia es de causa renal o metabólica.

Con el fin de establecer una clasificación fisiopatológica de la gota primaria del adulto realizamos los tests de la PZA y PB a 30 enfermos con gota no tofácea y función glomerular normal en situación de hiperuricemia e hipouricemia inducida con alopurinol. Los resultados se compararon con los de un grupo control integrado por 10 sujetos sanos a los que efectuamos los mismos tests farmacológicos en hiperuricemia e hipouricemia.

La reabsorción presecretora en los pacientes con gota fue semejante a la del grupo control y siempre superior al 99 % de la carga de ácido úrico filtrado. La secreción tubular mínima de uratos se estimó mediante la respuesta uricosúrica máxima tras la administración de PB y se halló reducida en 26 enfermos. Cuatro pacientes mostraron una secreción tubular similar al grupo control. La reabsorción postsecretora se cuantificó a partir de la diferencia entre la máxima uricosuria tras PB y la eliminación de ácido úrico en situación basal, no hallando diferencias significativas entre los pacientes con gota y sujetos control. La cuantificación de estas fases tubulares en los enfermos gotosos no se modificó sustancialmente al reducir la carga filtrada de uratos.

Estos resultados permiten concluir que la hiperuricemia de la mayoría de los pacientes con gota primaria del adulto se debe a un defecto de la secreción tubular de ácido úrico, y que el test del PB puede diferenciar a los pacientes con gota por sobreproducción metabólica de ácido úrico de aquellos por infraexcreción renal de uratos.

Palabras clave: Gota. Pirazinamida. Probenecid. Reabsorción presecretora. Secreción tubular. Reabsorción postsecretora.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE RENAL HANDLING OF URIC ACID IN PRIMARY GOUT

SUMMARY

Primary gout could be the result of increased uric acid production, diminished uric acid excretion or a combination of the two. In order to examine the role of the kidney in the pathogenesis of primary gout bidirectional renal urate transport was studied in 30 gouty patients with normal creatinine clearance and in 10 normal controls by means of the pyrazinamide and probenecid tests, while in hyperuricemia and allopurinol-induced hypouricemia. Both groups had normal urate proximal reabsorption assessed with suppression of urate secretion by pyrazinamide. The maximum uricosuric response to probenecid, equated with the minimum secretory rate, was found to be diminished in 26 gouty subjects. Four patients showed a normal tubular secretion of uric acid. Assuming that probenecid selectively inhi-

Correspondencia: Dr. Agustín Muñoz Sanz
Calle Oña, 161, 3.º 2.
Madrid-34

Recibido: 30-IX-1982 y en versión definitiva: 9-XII-1982.
Aceptado: 13-XII-1982.

bits reabsorption of secreted urate, the difference between secreted and excreted uric acid was estimated as a valid measurement of uric acid reabsorption distal to the secretory site and was similar in the control group and gouty population.

These data suggest that most patients with primary gout evidence a uric acid tubular secretory defect, and that the maximum uricosuric response to probenecid may differentiate gouty patients due to overproduction of uric acid from those with hyperuricemia due to urate underexcretion.

Key words: Gout. Pyrazinamide. Probenecid. Presecretory reabsorption. Tubular secretion. Postsecretory reabsorption.

INTRODUCCION

La gota primaria del adulto es una enfermedad con manifestaciones clínicas, biológicas e histopatológicas netamente definidas¹. La hiperuricemia constituye su dato bioquímico esencial y esta elevación de los niveles séricos de uratos puede ser consecutiva a una sobreproducción metabólica de ácido úrico y/o infraexcreción renal del mismo¹. Para establecer una clasificación fisiopatológica de la gota primaria se ha propuesto la determinación de numerosos índices de excreción de ácido úrico², estudios bioquímicos-enzimáticos³, técnicas isotópicas⁴ y pruebas farmacológicas^{5,6}.

En la actualidad se admite que el riñón se ocupa de excretar aproximadamente 2/3 de la cuantía total de uratos que elimina el organismo, y esta excreción⁷ se efectúa mediante un complejo mecanismo de transporte tubular bidireccional integrado por cuatro componentes; filtración glomerular, reabsorción presecretora, secreción tubular y reabsorción postsecretora^{6,8}. Un 80-90 % de los enfermos con gota primaria deben su hiperuricemia a una infraexcreción renal de uratos⁹, y la participación del riñón en la fisiopatología de la gota primaria puede evidenciarse mediante las pruebas farmacológicas de la pirazinamida (PZA)¹⁰ y uricosúricos: probenecid (PB) y benzobromarona (BZ)⁸.

En este trabajo estudiamos el gobierno renal excretor de ácido úrico en la gota primaria del adulto para dilucidar la alteración tubular responsable de la hiperuricemia.

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos a 30 pacientes diagnosticados de gota primaria según los criterios de la American Rheumatism Association, de edades comprendidas entre 27 y 66 años (media: 44 años). Todos tenían un filtrado glomerular (Ccr) igual o superior a 80 ml/min. y carecían de tofos. En ningún caso existía hipertensión y/o antecedentes de contacto con plomo. Como grupo control estudiamos a 10 sujetos sanos, de edades comprendidas entre 18 y 52 años (media: 34 años). Todos los individuos fueron informados del estudio y aceptaron voluntariamente su inclusión en el mismo.

Durante todo el estudio prescribimos una dieta pobre en purinas que hubo de iniciarse una semana antes. Controles y gotosos evitaron cualquier fármaco que pudiera interferir con las pruebas farmacológicas durante 14 días antes de su realización. El día séptimo cada sujeto recogió orina de 24 horas para deter-

minar los aclaramientos de ácido úrico y creatinina. El día octavo se realizó el test de la PZA según el protocolo de STEELE y RIESELBACH¹⁰ y el día decimocuarto el test del PB siguiendo la metodología preconizada por BARRIENTOS y cols.¹¹. Ambas pruebas se efectuaron en hiperuricemia e hipouricemia (el test de la PZA se llevó a cabo en 15 enfermos con gota). La hiperuricemia (superior a 6,5 mg/dl.) en el grupo control fue inducida mediante la administración oral de la sal sódica del ácido ribonucleico (4 g/día, oral, durante 4 días). La hipouricemia se obtuvo en controles y gotosos con la administración de alopurinol (900 mg/día, oral, durante 5 días).

Las determinaciones de ácido úrico en suero y orina se realizaron empleando técnicas enzimáticas^{12,13}, y las diversas fases tubulares que gobiernan la excreción de uratos se cuantificaron mediante sencillas fórmulas matemáticas¹⁴.

La excreción de ácido úrico se expresa como $\mu\text{g}/\text{min}$. dividido por el aclaramiento de creatinina para corregir las diferencias en relación con el filtrado glomerular.

El estudio estadístico se efectuó aplicando la *t* de Student y el coeficiente de correlación de Spearman.

RESULTADOS

1. Estudio de las fases tubulares

Reabsorción presecretora: En la figura 1 se representa el porcentaje de reabsorción presecretora del ácido úrico filtrado de 15 pacientes gotosos y grupo control en situación de hiperuricemia e hipouricemia. Para ambos niveles de uricemia la cuantía del ácido úrico filtrado que se reabsorbe presecretoramente fue superior al 99 %, no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Secreción tubular: En la figura 2 se representa el porcentaje de secreción tubular del ácido úrico filtrado en pacientes gotosos y sujetos control en situación de hiper e hipouricemia. En situación de hiperuricemia el grupo normal evidenció un porcentaje de secreción tubular del ácido úrico filtrado del $42,6 \pm 5,6 \%$ y del $37,2 \pm 5,6 \%$ en situación de hipouricemia. En ambas situaciones, el test del PB permitió diferenciar a dos poblaciones de enfermos con gota: 4 pacientes (13 %) presentaron un porcentaje de secreción tubular similar al del grupo control (basal: $40,3 \pm 2,6 \%$; hipouricemia: $37,0 \pm 3,3 \%$) y 26 enfermos (87 %) evidenciaron un porcentaje de secreción tubular del ácido úrico filtrado significativamente menor que los sujetos normales (basal: $27,9 \pm 5,0 \%$; hipouricemia: $20,8 \pm 4,8 \%$; $p < 0,01$, en ambos casos).

Reabsorción postsecretora: En la figura 3 se represen-

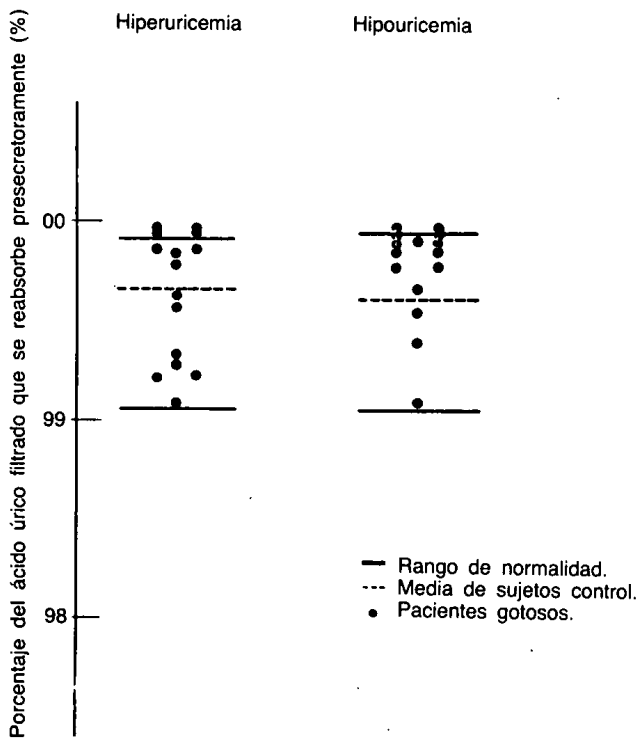


Fig. 1.—Porcentaje de reabsorción presecretora del ácido úrico filtrado de sujetos control y pacientes con gota en situación de hiperuricemia e hipouricemia.

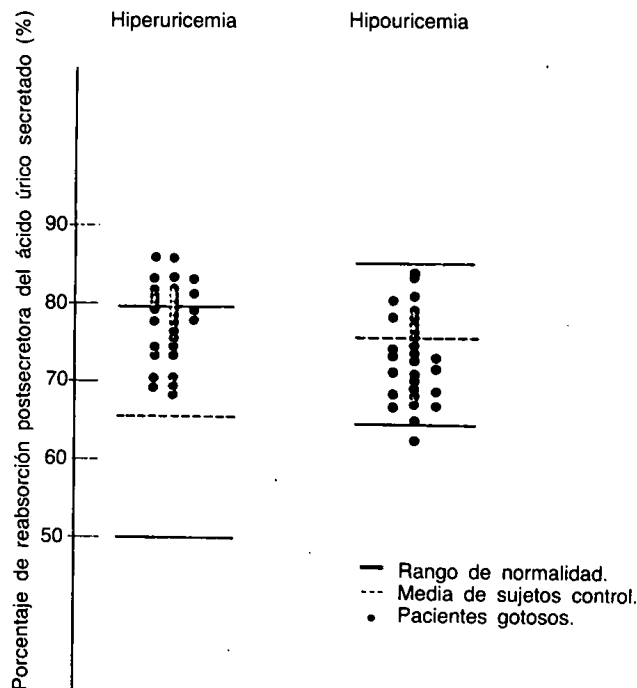


Fig. 3.—Porcentaje de reabsorción postsecretora del ácido úrico secretado de sujetos control y pacientes con gota en situación de hiperuricemia e hipouricemia.

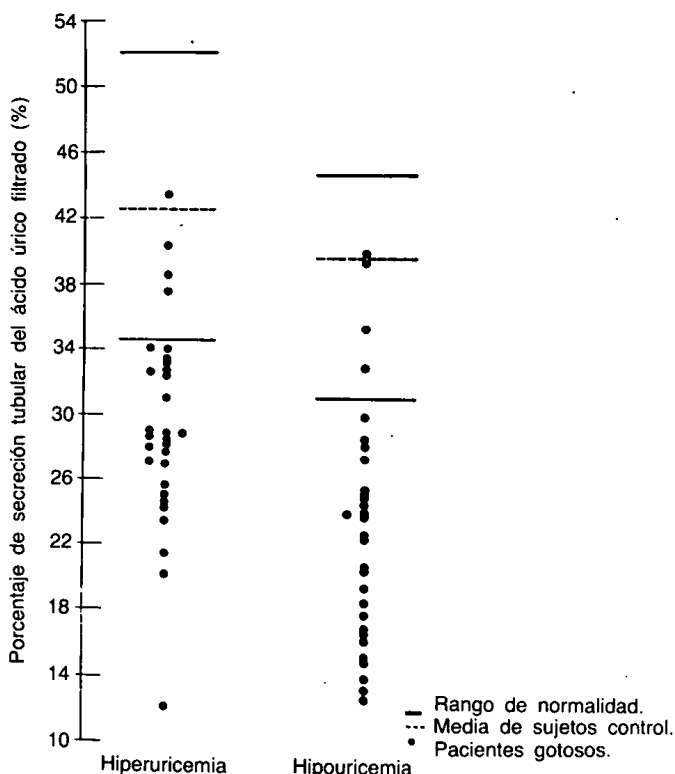


Fig. 2.—Porcentaje de secreción tubular del ácido úrico filtrado de sujetos control y pacientes con gota en situación de hiperuricemia e hipouricemia.

ta el porcentaje del ácido úrico secretado que se reabsorbe postsecretoramente en el grupo control y pacientes con gota, en situación de hiperuricemia e hipouricemia.

El porcentaje del ácido úrico reabsorbido postsecretoramente de los enfermos con gota fue similar en ambas situaciones de uricemia, no habiendo diferencias significativas con el grupo control.

2. Clasificación fisiopatológica de la gota primaria del adulto

Relación uricemia-uricuria de 24 horas basal: En la figura 4 se representa la uricuria diaria, en función de la uricemia, de los enfermos gotosos en situación basal. Tres pacientes con secreción tubular de ácido úrico normal tenían una excreción de uratos superior a 900 mg/día y un enfermo con respuesta uricosúrica al PB normal evidenció una uricuria de 600 mg/día. Cuatro gotosos con una secreción tubular reducida presentaron uricurias mayores de 600 mg/día.

Correlación uricemia-excreción fraccionada de ácido úrico: En la figura 5 se representa la relación entre la uricemia y uricosuria de sujetos control y enfermos con gota en situación de hiperuricemia. Los 4 pacientes con secreción tubular de uratos normal presentaron una excreción de ácido úrico semejante al grupo control, en tanto que los 26 enfermos con una reducida respuesta uricosúrica al PB evidenciaron una clara disminución de la excreción de uratos, siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$), con respecto al grupo control y a los 4 enfermos con gota.

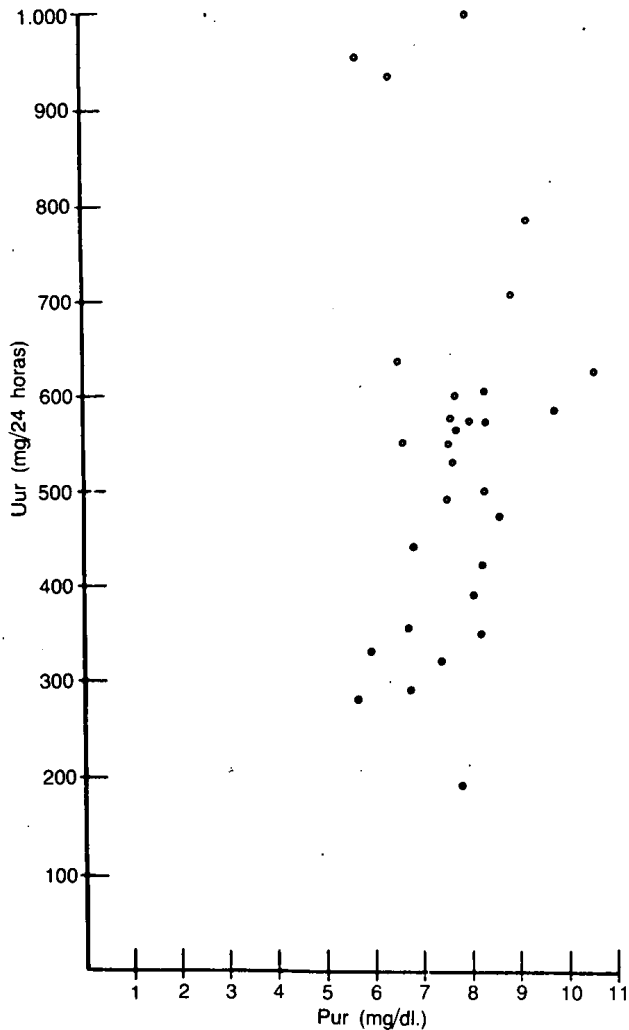


fig. 4.—Relación uricemia (Pur)-uricuria (Uur) de 24 horas de pacientes con gota en situación basal.

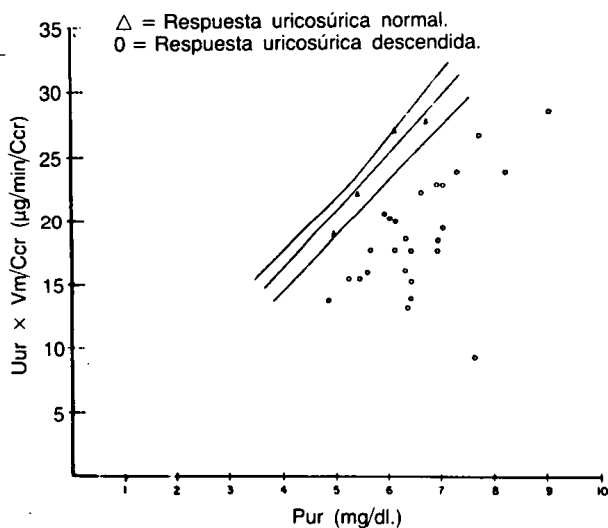


Fig. 5.—Recta de regresión y bandas de predicción del 95 % de la excreción de uratos tras la administración de probenecid en sujetos control en hiperuricemia y pacientes con gota en situación basal.

DISCUSION

La hiperuricemia de la gota primaria del adulto puede ser secundaria a una sobreproducción metabólica de áci-

do úrico y/o a una infraexcreción renal de uratos^{1,9}. La importancia del riñón en la fisiopatología de la gota ya fue resaltada por GARROD¹⁵ y confirmada por NUGENT y TYLER¹⁶, NUGENT y cols.¹⁷ y SEEGMILLER y cols.¹⁸ al demostrar que la excreción fraccionada de ácido úrico era inferior en los gotosos normoproductores de uratos que en gotosos sobreproductores y controles en situación de hiperuricemia. Sin embargo, la metodología de estos trabajos fue criticada¹⁹ y los resultados de nuevas investigaciones hicieron postular que en la gota primaria del adulto no existe un defecto específico del transporte renal de ácido úrico²⁰⁻²². RIESELBACH y cols.¹⁹ realizaron el test de la PZA a 15 pacientes con gota para evaluar la secreción tubular de uratos. Los gotosos sobreproductores mostraron una secreción tubular de ácido úrico semejante a los controles, en tanto que los gotosos normoproductores tenían una reducida secreción por unidad de nefrona. La demostración de que el gobierno renal excretor de ácido úrico se efectúa mediante un sistema de cuatro componentes ha invalidado los resultados de esta investigación, si bien el test de la PZA sigue siendo útil para estimar la reabsorción presecretora del urato filtrado^{6,8}. La cuantificación de la secreción tubular y reabsorción postsecretora puede realizarse con fármacos uricosúricos que, al inhibir la reabsorción postsecretora²³, permiten estimar el ácido úrico secretado y el reabsorbido postsecretoramente⁵. En este sentido, LEVINSON y SORENSEN⁸ administraron PZA y BZ a un grupo de pacientes con gota, concluyendo que los enfermos normoproductores padecían un defecto en el manejo renal de ácido úrico localizado en la secreción tubular. En nuestro estudio, y asumiendo que cuando la función glomerular es normal todo el ácido úrico plasmático es filtrado pasivamente por el glomérulo⁸, demostramos que la reabsorción presecretora de los pacientes con gota es semejante a la de un grupo control en situación de hiperuricemia e hipouricemia y siempre superior al 99 % de la carga filtrada. Sin embargo, la administración de PB a los gotosos suscitó una respuesta uricosúrica normal en 4 enfermos y reducida en 26 pacientes. Estos resultados permiten sugerir que los primeros deben su hiperuricemia a una probable sobreproducción metabólica de ácido úrico, mientras que la elevada concentración plasmática de uratos en el subgrupo más numeroso sería secundaria a una alteración de la secreción tubular de ácido úrico. La reabsorción postsecretora no parece contribuir a la etiopatogenia de la gota primaria del adulto por cuanto fue similar a la del grupo control.

En un estudio previo²⁴ nuestro grupo ha demostrado que cuando la carga filtrada de ácido úrico aumenta la secreción tubular de uratos también lo hace, y que esta fase es la que principalmente contribuye a modular la uricemia. Este hecho suscitó la hipótesis de que la reducida secreción tubular hallada en la mayoría de los pacientes con gota en situación basal pudiese hacerse más evidente al disminuir la carga filtrada de uratos. La cuantificación de las distintas fases que gobiernan la excreción re-

nal de ácido úrico en los enfermos gotoso fue similar en situación basal e hipouricemia, por lo que postulamos que el defecto de la secreción tubular no se relaciona con la carga filtrada de ácido úrico.

Hasta el presente la uricosuria de 24 horas ha constituido el parámetro más sencillo y reproducible para establecer la clasificación fisiopatológica de la gota primaria del adulto⁹. En este estudio un enfermo con respuesta uricosúrica normal tras la administración de PB mostraba una excreción diaria de uratos semejante a la mayoría de los pacientes con respuesta uricosúrica descendida en el test de PB. Por contra, 3 enfermos con una disminución de la secreción tubular de ácido úrico evidenciaron una excreción diaria de uratos en consonancia con su hiperuricemia. Por tanto, nosotros consideramos que si bien la uricosuria de 24 horas permite establecer una clasificación fisiopatológica de la gota primaria del adulto en la mayoría de los casos, en determinados enfermos este parámetro puede no ser absolutamente diferenciador²⁵.

Además de la uricosuria de 24 horas y de los tests farmacológicos de la PZA y PB o BZ, en la actualidad existen técnicas isotópicas que con gran precisión determinan si un paciente gotoso es sobreproductor y/o infraexcretor de ácido úrico. Sin embargo, la complejidad de esta técnica limita enormemente su utilización en la clínica diaria.

Los resultados de este estudio permiten concluir que la evaluación de la respuesta uricosúrica tras la administración de PB y relación uricemia-excreción fraccionada de ácido úrico pueden contribuir a diferenciar a los pacientes gotosos por sobreproducción metabólica de ácido úrico de aquellos que deben su hiperuricemia a una infraexcreción renal de uratos. En la mayoría de los casos, la uricosuria de 24 horas concuerda con el resultado de test de PB y contribuye a clasificar fisiopatológicamente a los pacientes con gota primaria del adulto. Esta clasificación no posee un exclusivo interés académico, por cuanto que en la actualidad desconocemos si la instauración de un tratamiento más acorde con el trastorno fisiopatológico subyacente podría reducir la morbimortalidad de la enfermedad gotosa.

BIBLIOGRAFIA

1. KELLEY, W. N.: *Textbook of Rheumatology*. W. B. Saunders, pp. 1397-1430. Philadelphia, 1981.
2. WORTMANN, R. L., y FOX, I. M.: «Limited value of uric acid to creatinine ratios in estimating uric acid excretion». *Ann. Intern. Med.*, 93: 822-827, 1980.
3. FOX, I. M.: «Metabolic basis for disorders of purine nucleotide degradation». *Metabolism*, 30: 616-634, 1981.
4. BIANCHI, R.; VITALI, C.; CLERICO, A.; PILO, A.; RIENTE, L.; FUSANI, L., y MARIANI, G.: «Uric acid metabolism in normal subjects and in gouty patients by chromatographic measurement of ¹⁴C uric acid in plasma and urine». *Metabolism*, 28: 1105-1117, 1979.
5. DE VRIES, A., y SPERLING, O.: «Inborn hypouricemia due to isolated renal tubular defect». *Biomedicine*, 30: 75-80, 1979.
6. DIAMOND, H. S., y PAOLINO, J. S.: «Evidence for a postsecretory reabsorptive site for uric acid in man». *J. Clin. Invest.*, 52: 1491-1499, 1973.
7. SORENSEN, L. B., y LEVINSON, D. J.: «Origin and extrarenal elimination of uric acid in man». *Nephron.*, 14: 7-20, 1975.
8. LEVINSON, D. J., y SORENSEN, L. B.: «Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system». *Ann. Rheum. Dis.*, 39: 173-179, 1980.
9. WYNGAARDEN, J. B., y KELLEY, W. N.: *The metabolic basis of inherited diseases*. McGraw Hill Inc., pp. 950-961. New York, 1978.
10. STEELE, T. H., y RIESELBACH, R. E.: «The renal mechanism for urate homeostasis in normal man». *Amer. J. Med.*, 43: 868-875, 1967.
11. BARRIENTOS, A.; PEREZ DIAZ, V.; DIAZ GONZALEZ, R., y RODICIO, J. L.: «Hypouricemia by defect in the tubular reabsorption». *Arch. Intern. Med.*, 139: 787-789, 1979.
12. KAGEYAMA, N.: «A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system». *Clin. Chem. Acta*, 31: 421-426, 1971.
13. BERGMAYER, H. V.: *Methods of enzymatic analysis*. Verlag Weinheim and Academic Press, Inc., pp. 1786-1787. New York, 1974.
14. GASPAS ALONSO-VEGA, G.; MATEOS ANTON, F.; MARTINEZ GOMEZ, M. E.; RAMOS, T.; LESMES, A., y GARCIA PUIG, J.: «Litiasis renal cálcica e hiperuricosuria: incidencia, patogenia y alteraciones metabólicas asociadas». *Nefrología* (en prensa).
15. GARROD, A. B.: «The nature and treatment of gout and rheumatic gout». Walton and Maberly. London, 1859.
16. NUGENT, C. A., y TYLER, F. H.: «The renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects». *J. Clin. Invest.*, 38: 1890-1898, 1959.
17. NUGENT, C. A.; Mc DIARMID, W. D., y TYLER, F. H.: «Renal excretion of urate in patients with gout». *Arch. Intern. Med.*, 113: 115-121, 1964.
18. SEEGMILLER, J. E.; GRAYZEL, A. J., y HOWELL, R.: «The renal excretion of uric acid in gout». *J. Clin. Invest.*, 41: 1094-1098, 1962.
19. RIESELBACH, R. E.; SORENSEN, L. B.; SHELPE, W. D., y STEELE, T. H.: «Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout». *Ann. Intern. Med.*, 73: 359-366, 1970.
20. GUTMAN, A. E., y YU, T. F.: «Renal function in gout. With a commentary on the renal regulation of urate excretion and the role of the kidney in the pathogenesis of gout». *Amer. J. Med.*, 23: 600-622, 1957.
21. YU, T. F.; BERGER, L., y GUTMAN, A. B.: «Renal function in gout. II. Effect of uric acid loading on renal excretion of uric acid». *Amer. J. Med.*, 33: 829-844, 1962.
22. GUTMAN, A. B.: «The past four decades of progress in the knowledge of gout with an assessment of the present status». *Arthr. Rheum.*, 16: 431-445, 1973.
23. BENJAMIN, D.; SPERLING, O.; WEINBERG, A.; PINKHAS, J., y DE VRIES, A.: «Familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. Attenuated response of uric acid clearance to probenecid and pyrazinamide». *Nephron.*, 18: 220-225, 1977.
24. GARCIA PUIG, J.; MATEOS ANTON, F.; PRIETO, E.; RAMOS, T.; HERRERO, E.; MUÑOZ SANZ, A.; LESMES, A., y GASPAS, G.: «Comportamiento fisiológico de las fases tubulares que modulan la excreción renal de ácido úrico para diferentes cargas filtradas». *Nefrología*, 223-228, 1982.
25. MUÑOZ SANZ, A.: «Estudio farmacológico del manejo renal del ácido úrico en la gota primaria del adulto». Tesis doctoral. Universidad de Extremadura, 1982.