

Hiperuricemia: Distintos Enfoques

Jaime Valenzuela M.
 Centro Científico y Docente
 Hospital Fuerza Aérea de Chile

A través del tiempo se ha hecho más frecuente la disponibilidad de exámenes en los que se incluye la medición del ácido úrico en la sangre, como el perfil bioquímico. Ocasionalmente se encuentran valores que están por sobre el máximo, sugiriendo al clínico una patología no diagnosticada.

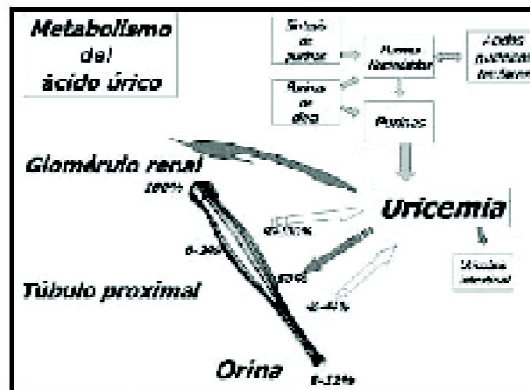
Cuando se analiza a las personas que tienen hiperuricemia, se estima que de cada 10 cifras elevadas en hombres adultos uno es portador de gota, por lo que nueve serían hiperuricemias asintomáticas o quizá éste fuera un indicador metabólico de pronóstico o daño en otras patologías, como se verá más adelante

La uricemia en los humanos es el producto final del catabolismo de los ácidos nucleicos y purinas, existiendo normalmente un *pool* de alrededor de 1 gramo.

En condiciones normales, el 66% de la eliminación se realiza vía renal, el 33% vía digestiva, aumentando esta última cuando existe insuficiencia renal. La filtración glomerular elimina diariamente los 2/3 del *pool*, reabsorbiéndose entre el 98%-100% en el comienzo del túbulo renal proximal, para excretarse el 50% en el túbulo renal proximal, distal y probablemente en el mismo sector una reabsorción del 48%, produciéndose una excreción final de 8%-12% del filtrado inicial, con lo que se produce una uricosuria de no más de 700 mg diarios (Dibujo 1).

Esto determina una concentración en la sangre que es variable por cada sexo y grupo etario; así es como en los niños la cifra máxima es de 4 mg/dl, sube durante la pubertad masculina en 1-2 mg/dl; en la mujer normal, hasta 6,5 mg/dl y en el hombre adulto, hasta 7 mg/dl (Tabla 1).

Se dispone de trabajos de población en los que el ascenso de la uricemia está en relación con la obesidad (1), hipertensión arterial, la ingesta de bebidas alcohólicas (1), hipertrigliceridemia (1),



Dibujo 1. Ácido úrico, origen y excreción.

Tabla 1. ACIDO URICO MAXIMO SEGUN EDAD Y SEXO

Niño	3,5 - 4,0 mg/dl
Pubertad masculina	>1 - 2 mg/dl
Adulto masculino	7,0 mg/dl
Adulto femenino	6,5 mg/dl
Uricosuria orina 24 horas	700 mg

creatinina sérica elevada, edad (2) y diuréticos sobre la base de estudios de población.

A medida que un paciente muestra cifras elevadas de uricemia, tiene mayor posibilidad de presentar la enfermedad que se produce por la precipitación de cristales de urato monosódico en diferentes tejidos: la gota aguda o crónica (Tabla 2).

Tabla 2. EPIDEMIOLOGIA DE LA GOTA

Incidencia anual	0,25 - 0,35/1000
Uricemia < 7mg/dl	0,1/1000
7,1-8,9 mg/dl	0,5/1000
> 9 mg/dl	4,9/1000
Acumulativo a 5 años > 9 mg/dl	22%

Para que se produzca un episodio de artritis aguda no sólo debe haber elevación de los depósitos de uratos; también deben concurrir otras condiciones, como la formación de anticuerpos que actuarían contra los cristales de urato monosódico, con la consiguiente puesta en marcha de los mecanismos de la inflamación, especialmente celular, todo lo cual determinaría la liberación de enzimas citoplasmáticas de los neutrófilos, amplificándose el proceso inflamatorio. Este proceso final es el que los clínicos tratamos: la gota.

Aparte de la patología relacionada con la gota se sabe que la hiperuricemia es frecuente en personas que consultan al médico clínico, que por sí misma no es una enfermedad y no debe conducir automáticamente a una terapia, que se asocia con hipertensión arterial esencial hasta en el 33% de los pacientes, está inversamente relacionada con el flujo renal plasmático y directamente relacionada con la resistencia vascular renal (3).

Dados estos hallazgos se ha estudiado si la hiperuricemia afecta otros parámetros:

1. Índice de mortalidad

En el Central Health Institute of East Japan Railway Company se estudió a 49.413 funcionarios masculinos, con edad 25-60 años al ingreso del estudio. Durante una observación de 5,4 años se constataron 984 defunciones. Al analizar las causas se demostró que los portadores de uricemias iguales o superiores a 8,5 mg/dl tienen mayor riesgo relativo (RR) de fallecer por enfermedad coronaria (RR: 1,62), por accidente vascular encefálico (RR: 2,33), por enfermedad hepática (RR: 3,58) y por insuficiencia renal (RR: 8,52) (4).

Estos resultados permiten concluir que la

hiperuricemia tiene una fuerte relación con el riesgo relativo de fallecimiento, especialmente por enfermedad coronaria, accidente vascular encefálico, enfermedad hepática e insuficiencia renal.

2. Riesgo cardiovascular

Con relación a hiperuricemia y riesgos cardiovasculares existen diferentes investigaciones que muestran conclusiones orientadoras, si bien no iguales.

En el Framingham Heart Study, que enroló a 6.763 adultos con edad media de 47 años, durante 117.376 años-personas de seguimiento, se observaron 617 eventos de enfermedad coronaria, con 429 fallecimientos atribuidos a causa cardiovascular.

Se demostró que en las mujeres la hiperuricemia fue predictiva, no causal, de enfermedad coronaria ($p = 0,002$), muerte por causa cardiovascular ($p = 0,009$) y por muertes de otra causa ($p = 0,03$); no mostró relación con eventos cardiovasculares en los hombres (5).

En Lomo Medical Center, Cardiovascular Center, Congo, se observó a 418 pacientes para determinar si la hiperuricemia era un factor de riesgo de accidente vascular encefálico y enfermedad coronaria en población africana; se asoció con obesidad femenina ($p < 0,05$), con diabetes mellitus ($p < 0,05$) e hipertensión arterial ($p < 0,001$). En este trabajo los hombres con hiperuricemia tuvieron un riesgo relativo al doble para infarto de miocardio ($p < 0,01$) y accidente vascular encefálico ($p < 0,01$) (6).

3. Gota y daño renal

La hiperuricemia como indicador o causa de daño renal fue postulada durante años, lo que se vio apoyado por las primeras casuísticas de hemodiálisis en nuestro país. Posteriormente fue ignorada sobre la base de los estudios publicados durante la década de los 80, en los que al analizar a pacientes gotosos crónicos no se habría demostrado falla renal (7).

En uno de estos trabajos se enroló a 149 pacientes gotosos crónicos, de los que se separaron 38 pacientes al inicio del seguimiento por tener disfunción renal atribuida a hipertensión arterial. Se siguió durante cinco años a los 111 restantes, en-

contrándose disfunción renal nuevamente atribuida a hipertensión arterial en 27 (24%) y alteración del funcionamiento renal en 35 mayores de 50 años. Después de estas eliminaciones quedaron 40 gotosos crónicos, los que no tenían alteraciones renales

Actualmente se han cuestionado las conclusiones de estos trabajos debido a que se eliminó del seguimiento a todos los pacientes que hicieron disfunción renal asociada a hipertensión arterial o a mayores de 50 años de edad. En el caso de los hipertensos ascendió al 24% en cinco años, cuando diferentes estudios de seguimiento de hipertensos han demostrado deterioro del 25% de la función renal a los cinco años en sólo el 1,3%-1,4% de los enfermos; en otro con seguimiento a siete años, la creatinina subió al doble sólo en el 0,2% de los pacientes (7, 8).

Otras investigaciones han demostrado que la hiperuricemia está asociada a mayor agregación plaquetaria y que los cristales de ácido úrico pueden activar plaquetas *in vitro* (9); además, los cristales pueden activar el complemento por vía clásica o alterna, estimulan los macrófagos, favorecen la liberación de proteasas y oxidantes leucocitarios (10).

El análisis de los riñones de gotosos en biopsias percutáneas muestra arteriosclerosis, arteriolo-sclerosis, glomerulosclerosis, atrofia tubular y dilatación de las asas de Henle en el 75% - 90% (11).

Un estudio de 290 autopsias de gotosos crónicos mostró riñones sin lesiones en sólo 3 (1%) personas (12).

4. Aterosclerosis asintomática

La aterosclerosis asintomática es un parámetro de medición actual para predecir el riesgo de eventos vasculares severos, como infarto de miocardio y accidente vascular encefálico, sobre todo teniendo en cuenta que muchos de estos eventos debutan directamente con la oclusión vascular.

Un método no invasivo que puede usarse en la clínica es la medición del grosor de las capas íntima y media de la arteria carótida interna; hay estudios que demuestran que un engrosamiento importante da un riesgo relativo 3,87 para infarto de miocardio y trombosis cerebral (13).

En Department of Epidemiology, The Johns

Hopkins University, se estudió a 150 personas con daño de la íntima-media de las arterias carótidas internas medido con ultrasonido modo B; hubo 150 controles, y los resultados se compararon con la capacidad oxidativa del suero que se recolectó 13-15 años antes del presente estudio.

Se demostró que la hiperuricemia se asocia con la capacidad antioxidante total sérica en las personas que tienen aterosclerosis asintomática, engrosamiento de la íntima de las carótidas, siendo un mecanismo compensador para contrarrestar el daño oxidativo (14).

5. Insulinorresistencia

En un estudio de población no diabética realizado en Community Medicine Research Center and Institute of Public Health, Taiwán, se estudió a 7.483 adultos no diabéticos, 4.265 mujeres y 3.218 hombres con edades entre 30 y 89 años.

Se encontró que la hiperuricemia se asociaba con hiperinsulinemia e insulinorresistencia, independientemente de hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, obesidad y glicemia.

En estos casos la hiperinsulinemia secundaria a la insulinorresistencia actuaría aumentando la reabsorción del ácido úrico y del sodio urinario en el túbulo renal, siendo el punto fisiopatológico de contacto de la asociación de hiperinsulinemia, obesidad e hipertensión arterial (15).

La hiperuricemia debiera ser un parámetro que alerte al clínico sobre la existencia de insulinorresistencia en un paciente.

6. Nefropatía IgA

En Jikei University School of Medicine, Tokio, se estudió a 748 pacientes portadores de nefropatía por IgA, haciéndose un seguimiento a cinco años en 226 (82 mujeres y 144 hombres), analizándose la relación entre uricemia y pronóstico renal.

Los resultados mostraron una correlación entre la hiperuricemia y elevación de la creatininemia ($p = 0,0025$), así como también con el descenso del *clearance* de creatinina ($p = 0,0057$). En 56 pacientes que al comienzo del estudio tenían *clearance* de creatinina normal, se comparó a los 8 años: los 13 que tenían hiperuricemia bajaron el *clearance* de creatinina en $-22,3 \text{ ml/min} \pm 20,8\%$; los 43 que tenían

normouricemia subieron en $+2,6 \text{ ml/min} \pm 39,4\%$ ($p = 0,0238$).

La hiperuricemia sería un factor pronóstico en la nefropatía IgA, ya que se correlacionaría con el daño tubulointersticial y proteinuria y tendría una correlación negativa con el *clearance* de creatinina (16).

7. Hipertensión pulmonar severa

El Pulmonary Hipertensión Center, University of Colorado Health Sciences Center, realizó entre los años 1991-97 un análisis de 442 pacientes con hipertensión pulmonar diagnosticada con caterización; de éstos, 191 tenían valores de uricemia cercanos al procedimiento hemodinámico.

Se ha encontrado correlación positiva entre hiperuricemia y aumento de la presión ventricular derecha en hipertensión pulmonar primaria ($p < 0,001$) (17). En algunos pacientes hubo descenso de la uricemia durante la infusión de prostaciclina endovenosa.

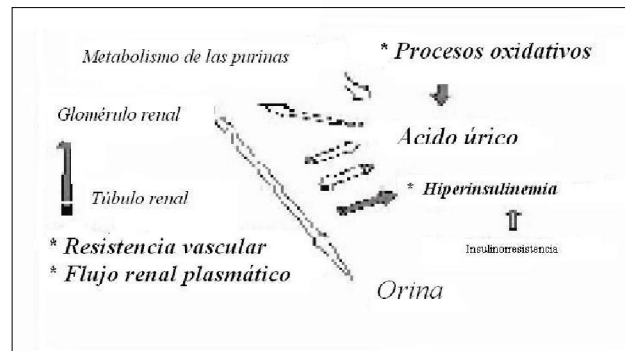
8. Ovario poliquístico

En diferentes trabajos nacionales e internacionales se ha estudiado la relación de ovario poliquístico con obesidad, hipertensión arterial,

glicemia, lípidos sanguíneos y uricemia. Se ha encontrado fuerte asociación con obesidad, dislipidemia e hiperuricemia (18,19). Se ha concluido que un eje central en esta patología es la insulinorresistencia, la que es directamente tratada con medicamentos como metformina.

Conclusión

Es posible que la hiperuricemia sea un factor pronóstico metabólico para diferentes enfermedades al estar asociada a mecanismos patogénicos, sin necesariamente ser la causa del daño (Dibujo 2).



Dibujo 2. Hipótesis actual sobre el origen de la hiperuricemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K. Predictors for development of hyperuricemia: An 8-year longitudinal study in middle-aged Japanese men. *Metabolism* 2001 (Jun); 50(6):621-5.
- Hyperuricemia. *Arthritis Reuma* 1983; 26:87-93.
- Ruilope LM y García-Puig J. Hyperuricemia and renal function. *Curr Hypertens Rep* 2001 (Jun); 3(3):197-202.
- Tomita M, Mizuno S, Hosoda Y, Sakuma K, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000 (Nov); 10(6):403-9.
- Culleton BF, Larson MG, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999 (Jul 6); 131(1):7-13.
- Longo-Mbeza B, Luila EL, Mbete P, Vita EK. Is hyperuricemia a risk factor of stroke and coronary heart disease among Africans? *Int J Cardiol* 1999 (Sep 30); 71(1):17-22.
- Yü T., Berger L, Dorph DJ, Smith H: Renal function in gout: V. Factors influencing the renal hemodynamics. *Am J Med* 1979; 67:766-771.
- Hypertension Detection and Follow-up Program
- Multiple Risk Factor Interventional Trial
- Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, New York, NY, Raven, 1998
- Mount Kisko. Histopatología of the kidney in percutaneous biopsy. *The Kidney in Gout and Hyperuricemia*. NY, Futura, 1982, pp 175-194
- The Kidney in Gout. *Medicine* 1960; 39:405-467.
- Cardiovascular Heart Study
- Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, Constock GW, Cutler RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? *Dep. Epidemiology. The John Hopkins University. Atherosclerosis* 2000 (Jan); 148(1):131-9.
- Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsai ST. Gender differences in the relationships of serum uric acid with fastin serum insulin and plasma glucose in patients without diabetes. *J Rheumatol* 2001 (Mar); 28(3):571-6.
- Ohno I, Hosoya T, Gomi H, Ichida K, Okabe H, Hikita M. Serum uric acid and renal prognosis in patients with IgA nephropathy. *Nepron* 2001 (Apr); 87(4):333-9.
- Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000 (Jan); 117(1):19-24.
- Quiñónez Zarza C, Silva Ruiz R, Torres Juárez JM. Obesity, arterial hypertension, metabolic disorders, and polycystic ovary syndrome. *Genecol Obstet Mex* 2000 (Jul); 68:317-22.
- Sir-Petermann T, Maliqueo M, Perez-Bravo F, Angel B, Carvajal F, del Solar MP, Benítez R. Síndrome de ovario poliquístico: la importancia de establecer su diagnóstico. *Rev Med Chile* 200; 129:805-812.