

Revisión

Hiperuricemia y daño renal

A. Morey, A. Alarcón, J. M. Gasco, P. Serrano, J. G. Martínez, P. Losada y J. Bestard (*)

Introducción

Las primeras referencias del daño renal inferido por los uratos, se remontan a 200 años antes de Cristo, cuando Areteo de Capadocia afirmaba que "la gota afecta al riñón" (1), posteriormente Thomas Sydenham (2), en su tratado "La gota e Hidropesía". Durante la segunda mitad de los años sesenta, hasta mediados de los setenta, es la época en la cual aparecen la mayor cantidad de estudios sobre el metabolismo del ácido úrico, propiciados, en parte, por la aparición del alopurinol; posteriormente, unos años de estabilización se ven seguidos de un nuevo auge, coincidiendo con la plena implantación de la Ciclosporina A como tratamiento inmunodepresor en los trasplantes de órganos a principios de los ochenta, comunicándose la hiperuricemia en el 72-82% de los pacientes (3, 4).

El ácido úrico, producto final del metabolismo de las purinas proviene de la oxidación de la xantina e hipoxantina. La hiperuricemia se define como la concentración de ácido úrico plasmático que excede el límite de solubilidad. Puede determinarse mediante dos técnicas de laboratorio: una enzimática, la uricasa, con valores normales de 7 y 6 mg%, para varones y hembras respectivamente; y otra

colorimétrica, más sensible, que arroja cifras consideradas dentro de la normalidad de 8,5 para varones y 7,5 mg% para mujeres; su principal inconveniente es la interferencia provocada por las metilxantinas presentes en el café, té, cacao y refrescos de cola, debiéndose recomendar su abstención durante los 4 días previos a su determinación. La prevalencia de hiperuricemia en la población adulta, en nuestro país, se estima en el 7% (5).

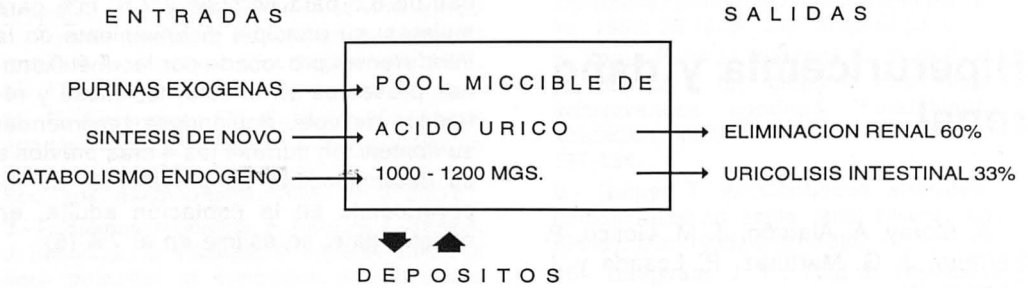
Fisiología

Los uratos circulan por el plasma prácticamente libres, tan sólo el 5% están ligados a las proteínas, por lo que su filtración a nivel glomerular será casi total; una vez en el túbulo proximal, sufren una reabsorción y posteriormente, son secretados por el mismo túbulo, para sufrir en última instancia otra reabsorción denominada postsecretadora, para diferenciarla de la primera. Como resultado final se excretan aproximadamente unos 700-800 mg al día por esta vía, lo que representa unos dos tercios de la eliminación total diaria; el otro tercio lo hace con las heces: ingresa en el tubo digestivo, vertido por la saliva, jugos gástricos, pancreáticos y bilis, y se produce en él la uricolisis bacteriana.

La cantidad de urato disuelta en los líquidos corporales ha venido denominándose clásicamente como "pool fácilmente miccible", aproximadamente cuantificado entre 1000-1200 mg; esta cifra se mantiene estable gracias al equilibrio propiciado por los aportes y salidas. Las primeras dependen de: aportes exógenos (dieta), catabolismo endógeno y síntesis de novo. Un incremento de dicho pool, vendrá determinado por un aumento de los aportes y/o disminución de las pérdidas, condicionando una saturación de los líquidos corporales y dando lugar a la aparición de depósitos: a nivel articular su expresión clínica será una artritis gotosa; si acontecen en tejido celular subcutáneo tofos; y una nefropatía por cristales de urato si lo

(*) Servicio de Nefrología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca

FIG. 1



hacen a nivel del parénquima renal. De la misma forma que la elevación del pool condiciona la aparición de depósitos, su descenso lleva consigo una redisolución paulatina de estos, así viene representando con flechas en doble sentido en la fig. 1, que intenta resumir los movimientos de los uratos.

Cualquier ácido, al perder un H⁺, puede convertirse en sal; el ácido úrico se convierte mediante esta cesión en urato monosódico monohidratado. La fig. 2 muestra la relación entre el pH del medio y el porcentaje de ácido úrico y urato. Así, a un pH 7, el 100% está en forma de urato, es la situación de normalidad plasmática; sin embargo, la orina presenta frecuentemente pH bajos en relación con los plasmáticos y en estas condiciones, el tanto por ciento de ácido úrico se elevará en detrimento del de urato; teniendo en cuenta que la solubilidad del ácido úrico a pH 4,5-5 es de 15 mg/dl, y a pH 7, asciende hasta 200 mg/dl, se entienden determinadas actitudes terapéuticas tendentes a una más eficaz eliminación urinaria de este ácido.

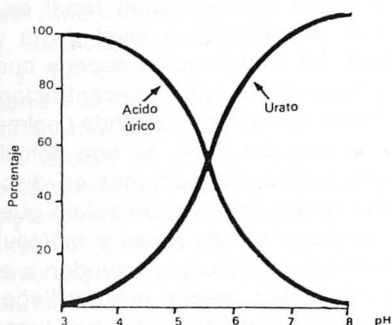
Patología

En la fig. 3, se recogen los tres mecanismos diferentes por los que los uratos producen un daño renal:

A) La elevación mantenida del pool de ácido úrico va a condicionar la aparición

de acúmulo de cristales en el intersticio renal, dependiendo fundamentalmente de uratos del líquido intersticial, formados "in situ", o bien cristales de origen intratubular, que destruyendo la membrana basal del túbulo emigran a la médula renal (6); de ambas formas se constituye el microtubofo, cuya apariencia es de nódulos amarillentos, demostrándose al examen microscópico la existencia de cristales predominantemente de urato monosódico y/o ácido úrico, rodeados de macrófagos, células gigantes multinucleares y linfocitos, formando en su conjunto un granuloma con áreas de fibrosis (7). Tres mecanismos han sido postulados por Neilson (8), mediante los cuales la fibrosis provoca alteraciones anatómicas y funcionales a nivel del intersticio renal: en primer lugar se destruyen células tubulares adyacentes, que conllevan atrofia, incluso hasta el punto de obstruir la luz tubular; en segundo lugar, la compresión y estrangulación de los vasos postglomerulares, provoca aumento de las resistencias vasculares, elevando la presión intraglomerular, reduciendo el flujo y la filtración; y por último, las alteraciones a nivel del epitelio tubular van a condicionar una disminución de la reabsorción tubular de sodio y agua, imprescindible ésta para el funcionamiento del mecanismo multiplicador de contracorriente, dando lugar a una disminución del gradiente osmótico intersticial y disminuyendo la capacidad de concentración uri-

FIG. 2



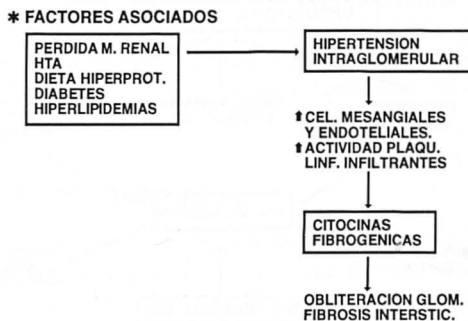
naría. La llegada de cantidades elevadas de Na al túbulo distal (mácula densa), condiciona la inhibición de la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular, permaneciendo los vasos eferentes relajados, lo que provoca una caída de la presión intraglomerular y por tanto una filtración.

Se ha apuntado también la posibilidad de generar inflamación ante la potencialidad de los cristales de ácido úrico de ser dadores de hidrogeniones (9).

La expresión clínica de estas alteraciones será la insuficiencia renal crónica de carácter moderado y de predominante daño intersticial. En los pacientes gotosos se asocian un conjunto de patologías que, por si solas, también son capaces de lesionar el riñón. En un estudio retrospectivo hecho en nuestro país, González (10), sobre 175 pacientes afectados de gota primaria, demostró que el 76% de ellos presentaban algún trastorno asociado: diabetes el 6%, HTA 36%, hiperlipidemia 38% y obesidad 43%; otras aportaciones llegan a detectar hipertrigliceridemias en el 75% de estos enfermos (11).

El mecanismo común deletéreo es la creación de una hipertensión intraglomerular, provocada por la dilatación arteriolar aferente junto con una vasoconstricción de las eferentes, dando lugar a una hiperfiltración glomerular postulada por Brenner (12), situación promotora del daño renal de forma autopetruante. Se destruyen,

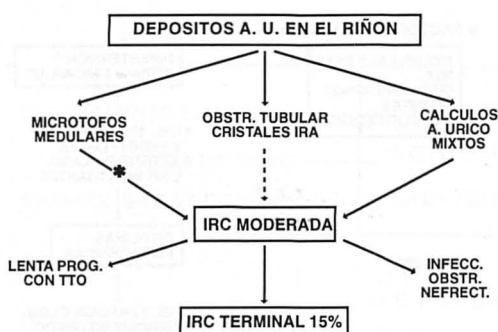
FIG 3



así, las nefronas residuales, ya que la adaptación hemodinámica las somete a condiciones de hiperfiltración, y este estímulo mecánico es capaz de dañar y estimular la proliferación de células endoteliales y mesangiales que pone en marcha la activación plaquetaria y el incremento de matriz mesangial; al mismo tiempo a nivel glomerular se secretan citoquinas fibrogénicas que inducen a la esclerosis (13), como esquematiza la fig. 4.

Desde la aparición de los estudios efectuados por Berguer y Yü (14-15), que comprenden seguimientos a largo plazo de pacientes hiperruricémicos, la teoría de la nefropatía por cristales de ácido úrico está sometida a debate. Sostienen estos autores que la hiperuricemia no está estrechamente relacionada con la pérdida de función renal, y atribuyen a la hipertensión arterial, la arterioesclerosis y la existencia previa de una menor masa renal funcional, la progresión hacia la insuficiencia renal. Recientemente, Puig (16), estudia una entidad denominada "Nefropatía familiar con gota", de carácter hereditario, que cursa con hiperuricemia e insuficiencia renal progresiva. En las biopsias renales practicadas por este autor, no se objetivaban cristales de ácido úrico en el intersticio, y el contenido de ácido úrico renal no está elevado, sugiriendo una teoría hemodinámica: vasoconstricción local e isquemia renal como causantes de la insuficiencia renal crónica progresiva.

FIG. 4



B) Otra causa del daño renal, cuya expresión clínica más florida es el fracaso renal agudo, es la Nefropatía obstructiva aguda hiperuricémica, provocada por el aumento de producción de ácido úrico (generalmente secundaria a catabolismos exagerados) que aboca a su abrupta y masiva eliminación renal, provocando una sobresaturación a nivel de túbulos distales y colectores, lo que unido a un pH urinario bajo, que dificulta su solubilidad, provoca la precipitación de cristales, capaces de provocar una obstrucción del flujo urinario tubular, y genera una hiperpresión intranefronal suficiente para detener la filtración glomerular. Su condición de reversibilidad mediante actuaciones terapéuticas oportunas, y mucho más efectivas las medidas profilácticas, hacen que la progresión hacia la insuficiencia renal crónica sea infrecuente (representada en la fig. 3 por una línea discontinua); su reiterada presentación indudablemente afectará de forma irreversible a las estructuras renales. Las principales circunstancias capaces de desencadenar este cuadro son: enfermedades mielo-linfoproliferativas y neoplásicas que reciben tratamiento con drogas citostáticas y radioterapia, anemias hemolíticas, psoriasis, rhabdomiólisis, la administración de contrastes yodados y tratamientos intempestivos con uricosúricos; siendo factores favorecedores: estados de deshidratación y acidosis metabólicas.

C) Siguiendo el esquema de la fig. 3, la tercera causa de afectación renal es la formación de cálculos a nivel de la vía excretora. La cristalización sucede cuando aparecen en la orina concentraciones elevadas de ácido úrico, llegando finalmente a saturarla. La orina es una solución compleja, capaz de mantener en disolución una mayor cantidad de soluto que el agua; la presencia de iones y moléculas orgánicas (mucoproteínas), ayudan a elevar la solubilidad, siendo preciso llegar a la sobresaturación para que tenga lugar la nuclearización del cristal: consiste esta en la formación de una estructura cristalizada a consecuencia del continuo contacto y unión de las moléculas de ácido úrico; la asociación de varios cristales va a determinar si la orina permanece sobresaturada. La elevación de pH urinario y la disminución de la concentración de ácido úrico son capaces de provocar su redisolución; además también pueden ser expulsados por el flujo urinario. Un elevado número de cristales hará posible su agregación o la superposición sobre mucoproteínas (matriz orgánica) o bien sobre cristales de oxalato cálcico; la existencia de un remando de flujo urinario favorece la nueva aposición de estructuras cristalinas conformándose el cálculo. Los cristales de ácido úrico están presentes en el 5-10% de todas las litiasis urinarias y la hipercalciuria idiopática e hiperuricemia coinciden en un 11,7 % (17). Para que tenga lugar la litiasis úrica, es preciso que concurren una serie de circunstancias tales como uricosurias superiores a 1000 mg/día, orinas con pH ácido, disminución de las concentraciones de inhibidores de la cristalización (uromucoide, citrato, Mg), se presentan en un 10-50% de los pacientes gotosos (18).

La obstrucción del flujo urinario secundariamente a la litiasis se produce con frecuencia y el aumento de presión en el interior de la vía excretora produce en primer lugar, alteraciones funcionales del epitelio tubular; posteriormente su aplana-

miento y afectación de sus íntimas estructuras (microvellosidades, mitocondrias etc), condiciona también roturas de fórmices y del intesticio, con paso de fluido urinario a la médula y corteza que favorece el edema, que junto con desequilibrios en la acción de sustancias vasoactivas (prostaglandinas, tromboexano A2, renina-angiotensina), van a condicionar un entecimiento del flujo capilar, con la consiguiente isquemia; al mismo tiempo tiene lugar infiltración celular, mono y polinucleadas, aumento del número y actividad de los fibroblastos, con posterior formación de tejido fibroso (18-19). La resolución con carácter de urgencia, es primordial en estos casos, asistiendo a su recuperación funcional; la hidronefrosis de curso crónico, en ocasiones favorecida por las escasas manifestaciones clínicas, unida a la propiedad radioluciente de los cálculos de ácido úrico, hacen que estos sean diagnosticados cuando el daño real está plenamente establecido.

La infecciones urinarias, recurrentes y refractarias al tratamiento, cuando coexis-

ten cálculos, vienen a complicar estas situaciones, asociándose cuadros pielonefritis agudas y crónicas, abscesos intra y perirenales, responsables de gran destrucción de tejido que incluso conllevan nefrectomias.

Conclusiones

- Existen tres mecanismos etiopatológicos para explicar el daño renal inducido por la hiperuricemia, la cual, la mayoría de las veces es asintomática, por lo que la adopción de medidas profilácticas y/o terapéuticas en pacientes con uricemias superiores a 10 mg% deben ser consideradas.

- Los factores asociados juegan un importante papel en estos casos, por lo que, tratamientos integrales, deben ser adoptados.

- Evitar y tratar precozmente las litiasis úrica, son medidas de vital importancia para evitar un rápido deterioro funcional y orgánico del tejido renal.

Bibliografía

- 1) Aretens. " The extant works of aretens the Cappadocian". New Sydenham Society. London 1856.
- 2) Sydenham T. A. Treatise of the gout and Dropry. London. Robinson. Ortridge. Hayes-Newbery 1963 (reprint buy the Library of the college of Physicians of Philadelphia).
- 3) Burach D. A., Griffith B. P., Thompson M. E., Kahl L. E. Hiperuricemia and gout among heart transplant recipients reciving cyclosporina. *Ans J. Med.* 92: 141-146, 1992.
- 4) Delaney V., Sumrani N., Daskalakis P., Hong J. H., Sommer B. G. Hiperuricemia and gout in Renal allograft recipients. *Trasplant. Proc* 24 (5): 1.773-1.774. 1992.
- 5) Garcia Puig J. Hiperuricemia asintomática: ¿primitiva?, ¿secundaria?, ¿cuando tratar? *Med. Clin (Barc)* 100: 101-103. 1993
- 6) Hamburguer J., Crosmier J., Grünfed. *Nefrología*. 1ª ed. II. Barcelona. Toray 1982.
- 7) Foley R. I., Keinman E. J. Review: Urate

nephropathy. *Am. J. Med. Sci.* 288: 208-211. 1984.

- 8) Neilson E. G. Pathogenesis and therapy of intstitial nephritis. *Kidney Int.* 35: 1.257-1.270. 1989.

- 9) Weismann G. The molecular basis of acute gout. *Hosp. Pract.* 6: 43-52. 1971.

- 10) González A., Casas F., Mateos F., Garcia J. ¿Es necesario prescribir una dieta de todos los enfermos con gota?. *Med. Clínica (Bar)* 93: 274. 1989.

- 11) Mawson A. R., Onor G. Gout and vitamin A intoxication: Is there connection?. *Arthritis Rheum* 20 (5): 297-304. 1991.

- 12) Brenner B. M., Meyer T. W., Hostetter T. H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progresive glomerular sclerosis in aging, renal ablationand intrinsic renal disease. *N. Eng. J. Med.*, 307: 652-659. 1982.

13) Rodriguez-Iturbe B., Mosquera J. Disminución de masa renal funcionando y progresión de la insuficiencia renal. Nefrología 12: 6-14. 1992.

14) Berger L., Yü T. F. Renal function in gout, IV: an analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. Am. J. Med. 59: 605-613. 1975.

15) Berger L., Yü T. F. Renal function in gout. Am. J. Med. 72: 95-100. 1982.

16) Puig J. G., Miranda M. E., Mateos F. A., Picazo M. L., Jimenez M. L., Calvin T. S., Gil A.

A. Hereditary Nephropathy Associated with hyperuricemia and gout. Arch. Intern. Med. 153: 357-365. 1993.

17) Brenner, Rector. The Kidney 4th ed II. Philadelphia W. B. Saunders 1991.

18) Tisher C. C., Brenner B. M. Renal Pathology with clinical and functional correlations first ed II. Philadelphia Lippincott J. B.1989.

19) Klahr S., Harris K., Rothstein M. The pathophysiology of obstructive acute renal failure. Nefrología 12 (4): 68-74. 1992.