



TRABAJO FIN DE MASTER

MASTER UNIVERSITARIO EN CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y
AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Fisiopatología del Ácido úrico, purinas, pirimidinas y sus manifestaciones clínicas

Realizado por:

Jaime Azpiazu Saiz

72099110-K

Director:

Domingo González-Lamuño Leguina

OCTUBRE 2019

Autorización del/los directores para la presentación y defensa del TFM

Curso 2018 / 2019

MASTER UNIVERSITARIO EN CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y
AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

D. Domingo González-Lamuño Leguina, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad
de Cantabria

AUTORIZA a D. Jaime Azpiazu Saiz, a presentar el Trabajo de Fin de Master, titulado
“Fisiopatología del Ácido úrico, purinas y pirimidinas y sus manifestaciones clínicas”.

En Santander, a 11 de octubre de 2019

Fdo.: Domingo González-Lamuño

Director del TFM

Resumen

Durante la última década, se han logrado avances significativos en relación a la patogénesis, implicaciones clínicas y tratamiento de la hiperuricemia. Mientras que desde el punto de vista clínico o médico, hemos interpretado durante al menos un siglo que el ácido úrico causa gota; en la actualidad, estamos comenzando a abordar la pregunta de por qué existe hiperuricemia y algunos de los mecanismos metabólicos por los cuales el ácido úrico actúa para estimular la inflamación. Esta revisión se centra en alguno de los papeles biológicos del ácido úrico; por qué la pérdida genética de la uricasa y la hiperuricemia resultante pueden haber supuesto una ventaja evolutiva para los primates y, en particular, para humanos; y por último recoger algunos de los efectos moleculares del ácido úrico en las células inflamatorias y en la placentación

El ácido úrico ($C_5H_4N_4O_3$) (AU) proviene del metabolismo de las bases purínicas; adenina y guanina. Su papel principal es la formación de nucleótidos esenciales en la génesis de ácidos nucleicos y demás productos de gran interés biológico. Su concentración en la sangre puede elevarse produciendo inflamación del endotelio arterial, gota, tofos y cálculos renales. Actualmente existe evidencia de que su nivel elevado durante tiempo prolongado puede llegar a desencadenar cuadros sintomáticos como el metabólico cardiovascular o preeclampsia en el caso de embarazadas. Niveles altos de ácido úrico durante la gestación han demostrado evidencia de inhibir el proceso invasivo del trofoblasto en la placenta con potenciales repercusiones sobre el futuro neonato.

Conocemos algunos de los efectos antioxidantes del ácido úrico en el cuerpo humano, y que tanto su defecto como su exceso pueden producir anomalías dentro de los sistemas orgánicos.

Esta revisión pretende poner en valor la herramienta de la intervención dietética en la prevención del aumento del nivel de ácido úrico provocado por los condicionantes que han sido destacados en esta revisión.

- **Palabras clave:** ácido úrico, Purinas, Pirimidinas , Condiciones medioambientales , Efectos de la dieta en la EIM

Abstract

During the last decade, significant advances have been made in relation to pathogenesis, clinical implications and treatment of hyperuricemia. While from the clinical or medical point of view, we have interpreted for at least a century that uric acid causes gout; at present, we are beginning to address the question of why there is hyperuricemia and some of the metabolic mechanisms by which the acid Uric acts to stimulate inflammation. This review focuses on some of the biological roles of uric acid; why the genetic loss of uricase and the resulting hyperuricemia may have been an evolutionary advantage for primates and, in particular, for humans; and finally collect some of the molecular effects of uric acid on inflammatory cells and placentation

Uric acid (C₅H₄N₄O₃) (AU) comes from the metabolism of purine bases; adenine and guanine. Its main role is the formation of essential nucleotides in the genesis of nucleic acids and other products of great biological interest. Its concentration in the blood can rise causing inflammation of the arterial endothelium, gout, tophi and kidney stones. Currently there is evidence that their elevated level for a long time may lead to symptoms such as cardiovascular metabolic or preeclampsia in the case of pregnant women. High levels of uric acid during pregnancy have shown evidence of inhibiting the invasive process of the trophoblast in the placenta with potential repercussions on the future infant.

We know some of the antioxidant effects of uric acid in the human body, and that both its defect and its excess can produce abnormalities within the organic systems.

This review aims to highlight the tool of dietary intervention in preventing the increase in uric acid level caused by the conditions that have been highlighted in this review.

- **Key words:** Uric Acid, Purine, Pyrimidine, Conditional risk factors, EIM diet effects

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO	2
3. METODOLOGÍA	2
4. FISILOGIA DEL ÁCIDO ÚRICO	3
4.1. Producción del ácido úrico	3
4.2. Eliminación del ácido úrico.....	4
4.3. Determinación clínica del ácido úrico	7
5. HIPERURICEMIA EN HUMANOS. PÉRDIDA DE LA URICASA	7
6. PATOLOGÍAS NO METABÓLICAS RELACIONADAS CON EL ÁCIDO ÚRICO	9
6.1. Patología por depósito (gota, artritis).....	9
6.2. Ácido úrico y enfermedad renal.....	10
6.3. Ácido úrico , síndrome metabólico y preeclampsia.....	11
7. PATOLOGÍAS METABÓLICAS RELACIONADAS CON EL ÁCIDO ÚRICO	12
7.1. Patologías metabólicas con alteración del ácido úrico	13
7.2. Patologías asociadas a hiperuricemia renal	16
7.3. Alteraciones del metabolismo de las purinas con ácido úrico normal	19
7.4. Alteraciones del metabolismo de las purinas con hiperuricemia	20
7.5. Alteraciones de metabolismo de purinas con hipouricemia	22
7.6. Alteraciones del metabolismo de las pirimidinas	26
8. CONCLUSIONES	27
9. BIBLIOGRAFÍA.....	28

Índice de figuras

Figura 1: Enzimas importantes en la síntesis de ácido úrico	4
Figura 2: Disposición de ácido úrico en riñón	5
Figura 3: Eliminación renal del ácido úrico	6

Índice de tablas

Tabla 1: Hiperuricemia e hipouricosuria en desórdenes hereditarios, no EIM de las purinas.....	14
Tabla 2: Hipouricosuria e hiperuricemia secundaria por disminución del aclaramiento del ácido úrico.....	17
Tabla 3: Hiperuricemia e hiperuricosuria, EIM de las purinas	21
Tabla 4: Hipouricemia e hipouricosuria, EIM de las purinas.....	23
Tabla 5: Hiperuricosuria e hipouricemia, en desórdenes hereditarios en el tratamiento renal de uratos	25

1. INTRODUCCIÓN

Durante la última década, se han logrado avances significativos en relación a la patogénesis, implicaciones clínicas y tratamiento de la hiperuricemia mientras que desde el punto de vista clínico o médico, hemos interpretado durante al menos un siglo que el ácido úrico causa gota; en la actualidad, estamos comenzando a abordar la pregunta de por qué existe hiperuricemia y algunos de los mecanismos metabólicos por los cuales el ácido úrico actúa para estimular inflamación. Esta revisión se centra en alguno de los papeles biológicos del ácido úrico; por qué la pérdida genética de la uricasa y la hiperuricemia resultante pueden haber supuesto una ventaja evolutiva para los primates y, en particular, para humanos; y por último recoger algunos de los efectos moleculares del ácido úrico en las células inflamatorias.

Desde tiempos muy antiguos las alteraciones en el metabolismo del ácido úrico (AU) han estado presentes en la medicina, asociándose históricamente a personajes como Carlos V y Benjamin Franklin. El cuadro clínico de gota debido a su acumulación es descrito en los antiguos papiros de Ebers por los egipcios, quienes mencionaban que se observaba hinchazón y dolor en el dedo gordo del pie y que este se calmaba con el uso de la planta *colchicum* de la que se obtiene el fármaco que hoy se conoce como colchicina (1).

Hipócrates estableció la alteración del AU en sus escritos, aclaraciones que hoy en día siguen siendo válidas, como la constancia de que afectaba mayoritariamente a los varones mayores de 30 años (1).

Fue Galeno quien descubrió realmente la sintomatología de su acumulación que hoy se conoce como sintomatología artrítica o tofos gotosos, destacando la importancia de la alimentación en su aparición. En el siglo XVII, el médico Thomas Sydenham amplió la investigación sobre su sintomatología. En el siglo XVIII un médico de origen sueco Carl Wilhelm Scheele fue el primero el aislar el ácido. El químico William Hyde Wollaston fue quien comprobó que era el causante de dicha patología (2,3).

Fue en el siglo XIX, el siglo de los avances en este ámbito cuando el médico Alfred Baring Garrod fue capaz de desarrollar un criterio diagnóstico para poder observar el nivel de ácido úrico en sangre y poder generar un criterio diferenciativo para separar la etiopatogenia de otras artritis, y Hermann Emil Fisches consiguió comprobar la procedencia de este metabolito del catabolismo de las purinas y pirimidinas siendo Premio Nobel en 1902 (1,2,3).

Por otra parte, el ácido úrico producto de descomposición de los ácidos nucleicos, permite la eliminación de desechos nitrogenados del organismo a través de su excreción. Sin embargo, la ubicuidad del ácido úrico como estrategia de excreción sugiere la posibilidad de que su presencia pueda proporcionar una ventaja adicional. Recientemente, se ha sugerido que el ácido úrico puede desempeñar un papel esencial en la inmunidad.

Por lo tanto, la importancia metabólica actual del ácido úrico no se limita solo a la hiperuricemia con la gota, sino que puede estar implicado en el desarrollo de otras patologías, e incluso puede ser un marcador de enfermedades relacionadas con el metabolismo de las purinas y las pirimidinas como se analiza en esta revisión (4-11).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO

Este Trabajo de fin de Máster es una revisión bibliográfica sobre anomalías de índole metabólica y no metabólica relacionadas con el ácido úrico y sus manifestaciones clínicas.

El objetivo de este estudio fue conocer el metabolismo del ácido úrico y su asociación como factor que contribuye y/o desencadena la aparición de patologías, así como su papel en los trastornos del metabolismo de las purinas y las pirimidinas.

3. METODOLOGÍA

Este Trabajo de fin de Máster es una revisión, en la que se recogió información de organismos de referencia sobre la fisiopatología del ácido úrico y su relación con el trastorno del metabolismo de purinas y pirimidinas.

La revisión comenzó en marzo y ha finalizado en julio de 2019.

Se ha encontrado estudios e información de actualidad desde 2010 hasta 2019, que ha hecho comprender la importancia de distintos aspectos en la aparición de estas patologías. Los artículos seleccionados son ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en bases de datos internacionales.

Los documentos han sido en su mayoría en formato digital, aunque han sido utilizados libros para destacar la importancia del conocimiento en anatomía y fisiología del sistema implicado en el desarrollo de estas enfermedades.

Las bases de datos utilizadas han sido las siguientes:

1. Pubmed

Para la búsqueda en esta base de datos se utilizaron como palabras clave, las expresiones descritas a continuación:

- *Ácido úrico (Uric Acid)*
- *Gota (gout)*
- *Purinas (Purine) y Pirimidinas (Pyrimidine)*
- *Factores de riesgo ambiental (Environmental risk factors),*
- *Efectos de la dieta en los errores innatos del metabolismo (Effects of diet on inborn errors of metabolism)*
- *Etiología y factores asociados a los errores innatos del metabolismo (Etiology and factors associated with inborn errors of metabolism)*

Se seleccionaron un total de 176 artículos, de validez auténtica supusieron unos 65 para introducción y referencia bibliográfica.

2. Scielo

Como criterio de búsqueda se ha utilizado los mismos términos obteniendo menos resultados. Se añadieron un total de 16 artículos con información interesante para introducir pequeños detalles que faltaban en la información previa, que aunque de gran escala necesitaba de matices.

4. FISIOLOGÍA DEL ACIDO URICO

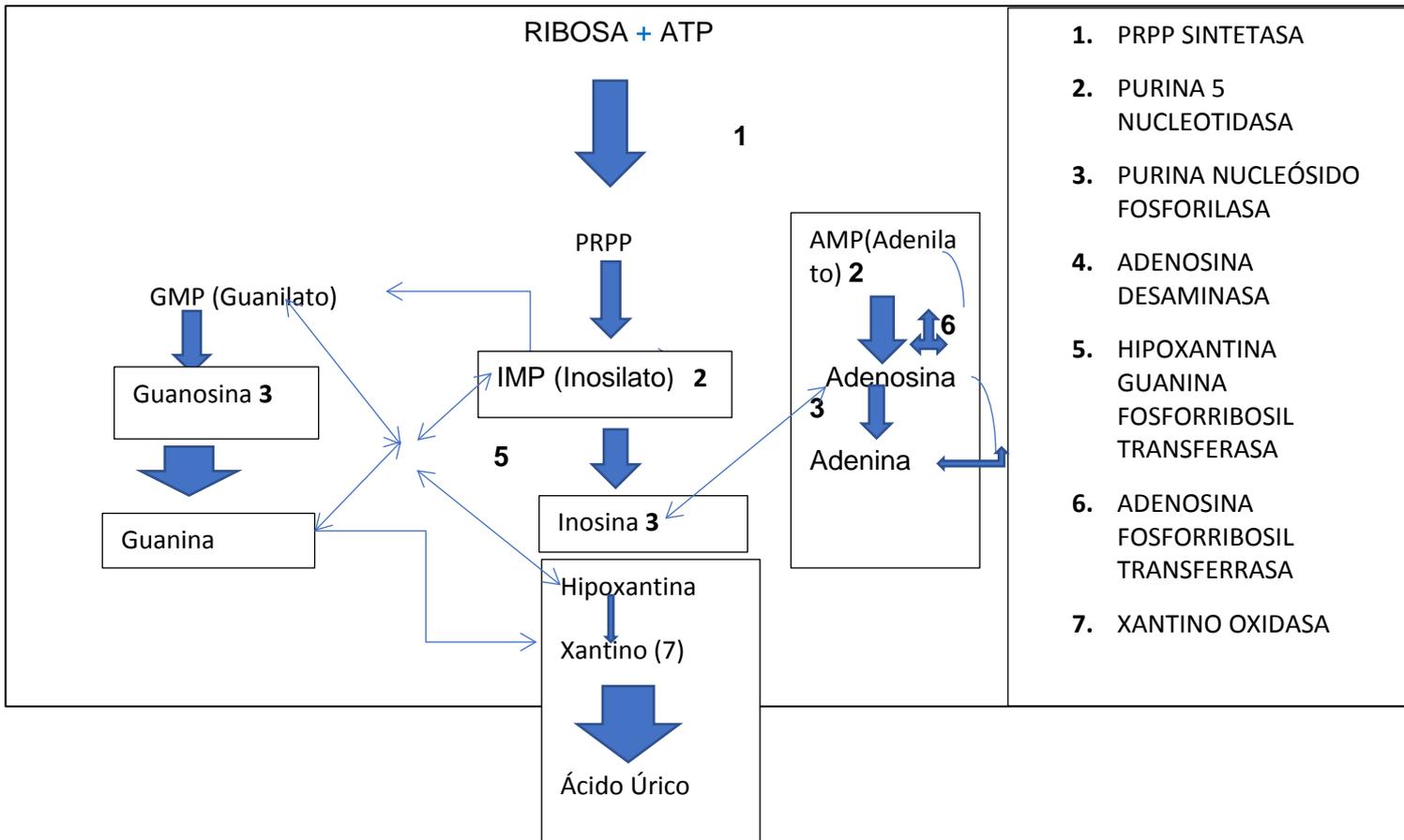
4.1 Producción del ácido úrico

El ácido úrico deriva del metabolismo de las purinas en los tejidos que poseen xantina oxidasa, enzima responsable de su producción. Las fuentes de ácido úrico son, en primer lugar, la ingesta de alimentos y bebidas, la degradación de los ácidos nucleicos y la síntesis de novo (Figura 1), asociado a esta última existe una vía de rescate (12).

La segunda vía es a través de la degradación de los ácidos nucleicos. La acción secuencial de varias enzimas hace que el ácido guanílico (GMP) y el ácido adenílico (AMP) se conviertan en guanina y adenina que a su vez son degradadas hasta el ácido úrico (13).

La síntesis *de novo* de purinas se inicia de la unión de una ribosa y ATP, una enzima clave en este proceso es la Fosforribosil pirofosfato sintetasa (PRPP sintetasa). Para evitar la pérdida excesiva de purinas, existe un sistema de rescate en el que participan dos enzimas esenciales: Hipoxantina fosforribosil transferasa (HGPRT) y Adenosina fosforribosil transferasa (14).

Figura 1: Enzimas importantes en la síntesis de ácido úrico (14)



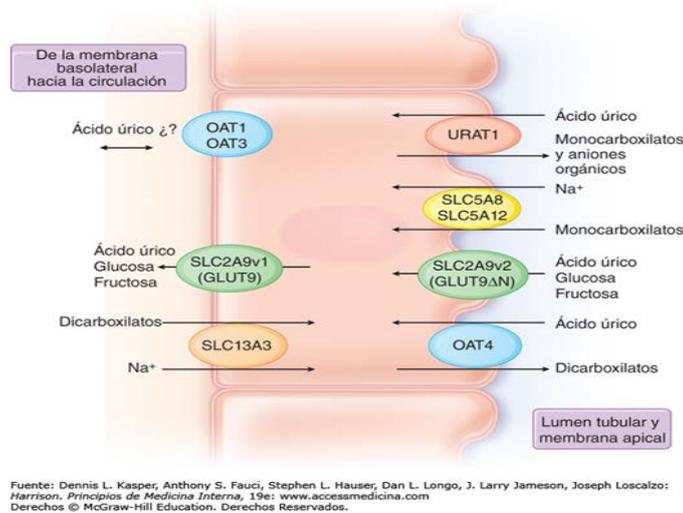
El ácido úrico es un ácido débil con la consecuencia que en el plasma, a un pH de 7,4, se encuentra en forma de iones denominados uratos combinados con sodio. Si se encuentra en un pH más ácido, entonces se presenta en forma no ionizada que sería el propio ácido úrico (14).

4.2 Eliminación del ácido úrico

La excreción de ácido úrico se produce en un 66 % a través del riñón por lo que podemos afirmar que existe un estrecho vínculo con la enfermedad renal, asociando un filtrado glomerular bajo a un aumento del ácido úrico. El otro 33 % se puede eliminar a través de las heces y su metabolismo puede derivar en sustancias como la alantoína, el parabanato y el aloxano. La mayoría del ácido úrico plasmático es filtrado por el riñón,

y el 90 % del mismo sufre reabsorción tubular proximal a través del transportador aniónico URAT1, que es el lugar de acción de algunos fármacos uricosúricos como probenecid, benzbromarona y losartán. Más recientemente, se ha propuesto GLUT9 (4), un miembro de la familia de transportadores de glucosa, como un regulador principal en la homeostasis del ácido úrico. En humanos, el GLUT9 se expresa principalmente en la membrana basolateral del túbulo contorneado proximal (Figura 2) (5)

Figura 2: Disposición de ácido úrico en el riñón (15)



Un tercio del ácido úrico sintetizado es vertido al intestino y catabolizado por bacterias intestinales. Los dos tercios restantes son filtrados por el riñón y, posteriormente experimentan modificaciones (reabsorción inicial o pre-secretora, secreción y reabsorción post-secretora) (Figura 3) (16).

El manejo de urato renal se ha entendido durante mucho tiempo como un proceso de varios pasos en los que intervienen el filtrado glomerular y la reabsorción y secreción a diferentes niveles de los túbulos renales. Así, tras la filtración glomerular de urato, se produce una reabsorción del túbulo proximal de la carga filtrada, para luego re-secretar aproximadamente parte del urato reabsorbido. Finalmente, ocurre un nuevo paso de reabsorción antes de que el urato urinario sea finalmente excretado.

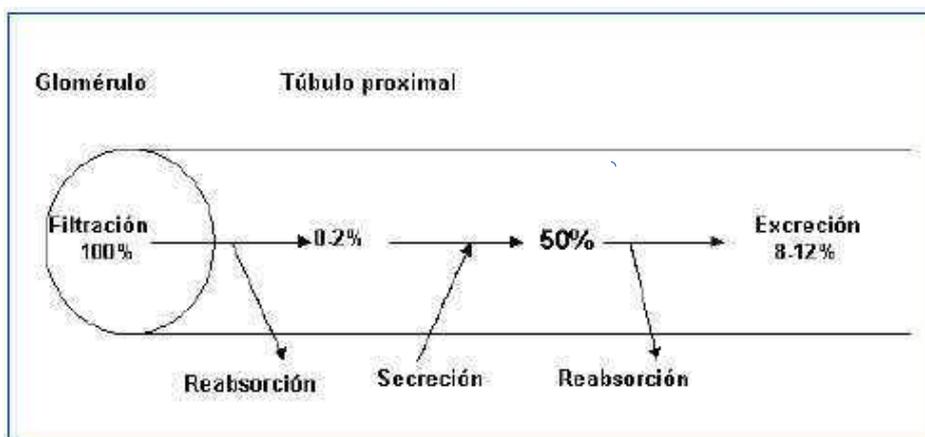
La reabsorción inicial tiene lugar en el túbulo proximal, supone un 99 % del ácido úrico filtrado y depende de forma importante del estado del líquido extracelular. Posteriormente, se ejecuta la secreción de ácido úrico en el mismo túbulo proximal en una equivalencia del 40 % del filtrado total (17). Esta secreción es inhibida por otros ácidos como el acetilsalicílico a dosis bajas o la pirazinamida. La reabsorción post-

secretora tiene lugar en los túbulos proximal y distal presentando un 75 % del ácido úrico presente en la luz tubular, dicho proceso estaría inhibido por dosis altas de los denominados salicilatos (acetilsalicilato de lisina), probenecid y el ácido ascórbico (18). En general, el riñón es capaz de adaptarse a un aumento del ácido úrico incrementando su excreción; sin embargo, es incapaz de adaptarse a la disminución de ácido úrico (lo que, por otro lado, es lógico, siendo un producto de desecho) (18).

En muchos pacientes, la dificultad de excreción de ácido úrico es por componente de herencia genética determinando su efecto como un 33 % del total, tal y como se ha visto en estudios de gemelos idénticos (18). Existen algunas variantes externas que afectan a su acumulación como la obesidad, la resistencia a la insulina, algunos medicamentos y ciertos hábitos de la alimentación, como consumo excesivo de cerveza, mariscos, sardinas, embutidos, productos de casquería, carnes, pescados y en el lugar de alimentos vegetales como la coliflor, lentejas, habas y tomate. Un aumento en la ingesta alimentaria de jarabes de maíz ricos en fructosa ha sido clasificado como un factor de riesgo por aumento en la producción de ácido úrico, favoreciendo que individuos predispuestos con variantes genéticas de riesgo desarrollen hiperuricemia y, que ésta conduzca a la formación de cristales de urato en los tejidos. En el sexo femenino se ha determinado que el mayor desencadenante para padecer anomalías en el metabolismo del ácido úrico es la toma de diuréticos (19,20).

Algunas evidencias apuntan al papel que puede tener el estrés como factor implicado en la gota. Este no puede considerarse un desencadenante como tal, si el estrés deriva del estilo de vida actual sí puede estar asociado, ya que se vincula al sedentarismo y a la dietética hipercalórica, que favorecen la aparición de síndrome metabólico y, de forma secundaria, la hiperuricemia (19-21).

Figura 3: Eliminación ácido úrico (18)



4.3 Determinación clínica del Ácido Úrico

A nivel analítico, valores de referencia del ácido úrico son obtenidos a través de:

- Medida de la uricemia. Los valores normales del ácido úrico en la sangre dependen de varios factores, como la edad (menor en niños), el sexo (menor en mujeres), la raza y el índice de masa corporal teniendo en cuenta la composición corporal (porcentaje de grasa, área de grasa visceral, masa musculo esquelética y el agua corporal total intra y extracelular) (22). La cifra normal de ácido úrico en féminas en edad fértil está entre 2,5 y 6 mg/ dL y de 3,5 y 7,2 mg/ dL en los masculinos y mujeres menopaúsicas (22).
- Medida de eliminación urinaria del ácido úrico (uricosuria). Debe realizarse bajo dieta pobre en purinas y evaluarse teniendo en cuenta la uricemia. Los valores normales oscilan entre 200 y 700 mg/ 24 h/ 1,73 m² de superficie corporal. Si no podemos atender a este protocolo, existe una relación entre ácido úrico / creatinina en una muestra única que puede ser útil como medida indirecta de la uricosuria (23).
- Estudio de excreción renal del ácido úrico. Para la localización del defecto en el manejo renal, las pruebas de pirazinamida y del probenecid, permiten observar la concentración de AU en orina (23-27). La pirazinamida inhibe la secreción tubular y el probenecid impide absorción post-secretora, debido a esto la uricosuria modificada transmite la localización exacta del efecto (23-28).
- Determinación de la actividad de enzimas implicadas en el metabolismo de purinas. Esenciales para la tipificación de los defectos enzimáticos (23-28)

5. HIPERURICEMIA EN HUMANOS. PÉRDIDA DE LA URICASA

En contraste con la mayoría de los mamíferos cuyos niveles de urato en suero son típicamente inferiores a 2 mg / dL, los primates (incluidos los humanos y grandes simios), tienden a tener uratos séricos en el rango de 6 a 7 mg / dL debido a la falta de la uricasa. Por qué ha ocurrido esta pérdida de la uricasa como ventaja evolutiva es una de las preguntas que tratamos de responder en esta revisión. El hecho de que la pérdida de esta enzima ocurrió repetidamente y por diferentes mecanismos, sugiere que pudo haber conferido una ventaja para la supervivencia durante determinados períodos evolutivos (29).

En el trabajo de Watanabe y colaboradores (29) se sugieren algunas de las ventajas que pudo haber proporcionado la pérdida de uricasa. Durante la era del Mioceno, nuestros antepasados se limitaron principalmente a una dieta vegetariana de frutas y hierbas, una dieta particularmente baja en sodio. Esta dieta baja en sal pudo conducir a lo que podría llamarse una era de crisis hipotensiva. Los autores plantean la hipótesis de que la pérdida de uricasa y la acumulación de ácido úrico podrían haber compensado de alguna manera el problema de la hipotensión. Si este fuera el caso, podríamos preguntarnos porqué la pérdida de este enzima no ocurre también en otros mamíferos. La respuesta puede ser porque los primates y los monos son únicos en pasar una parte importante de su tiempo como bípedos, y por lo tanto, dependen más de la presión arterial para mantener la perfusión cerebral.

Las razones para la hiperuricemia de "nivel de gota" son diversas y complejas, y parece que en el humano desarrollado su incidencia va en aumento. Varios estudios epidemiológicos indican una duplicación de la tasa de gota en las últimas décadas. (30,31)

Una razón puede ser nuestros hábitos alimenticios y la "epidemia de obesidad" en los países desarrollados. Desde hace tiempo se ha apreciado que tanto el alto contenido de purinas en las dietas y la obesidad están asociadas con la gota, aunque se disponga de escasos estudios rigurosos. El aumento de la ingesta de carne está asociado con un mayor riesgo relativo de hiperuricemia y gota, mientras que la ingestión de vegetales con alto contenido de purina tiene un efecto mucho menos significativo. Igualmente interesante es el hecho que la ingesta de lácteos se correlaciona independientemente con un menor riesgo de hiperuricemia y gota (32,33).

Otra causa reconocida de hiperuricemia y gota es la ingesta de alcohol, aunque de nuevo, los estudios son limitados. El grupo de Choi también abordó esta pregunta en un estudio prospectivo durante 12 años en más de 47,000 hombres, confirmando que el consumo de alcohol es proporcional al riesgo de gota (33). La cerveza es el desencadenante más habitual, seguido de licores de alta graduación. Curiosamente, los investigadores encontraron que el vino asocia un menor riesgo, y cuando el consumo es en cantidades moderadas (rango de 2 a 4 ingestas / semana) no proporciona ningún riesgo en absoluto.

Sin embargo, no todas las causas de hiperuricemia son extrínsecas, siendo muchos los estudios que recogen la relación entre hiperuricemia y la capacidad de excreción o manejo del ácido úrico por parte del riñón. (34).

6. PATOLOGÍAS NO METABÓLICAS RELACIONADAS CON EL ÁCIDO ÚRICO

Las manifestaciones clínicas del metabolismo de las purinas y su metabolito el ácido úrico se expresan en tres sistemas fundamentales: el riñón y las vías urinarias, las articulaciones y el sistema inmune (22).

La alteración metabólica de las purinas y el ácido úrico afecta al 1 - 2 % de la población en algún momento de su vida. Es mucho más prevalente en varones que en mujeres en una relación de 1/8, apareciendo en edades superiores a 30 años por lo general. En aspectos de etnia, es muy habitual en las Islas del Pacífico destacando las poblaciones maorís en Nueva Zelanda así como los aborígenes australianos, que aunque tienen niveles séricos más elevados, no ceden ante sus manifestaciones clínicas. Los datos recogidos en Estados Unidos indican que su población de etnia africana está más predispuesta a padecer acumulación de ácido úrico que aquellos de etnia caucásica (6).

6.1 Patologías por depósito

La hiperuricemia crónica es causante de la precipitación del ácido úrico en las articulaciones y en los tejidos. La acumulación del urato puede ser asintomática y la deposición puede continuar silenciosamente hasta que ocurren manifestaciones clínicas tales como artritis deformante, nefrolitiasis y nefropatía crónica.

La artritis es habitualmente monoarticular, afectando a aquellas con una menor temperatura lo que facilita precipitación del urato (metatarso falángica y tarso). En cambio, la litiasis renal aparece por hiperuricemia metabólica, que da lugar a un aumento de la acidez urinaria provocando el depósito y derivando en un cólico nefrítico. Generalmente, los episodios se inician en las noches debido a la acidificación fisiológica vespertina y a la mayor reabsorción de líquidos en extremidades inferiores. Para desencadenar un trastorno en la uricemia puede haber una comida rica en purinas y alcoholes o una situación catabólica como la actividad física vigorosa.

La deposición de urato es el tipo más común de artritis (especialmente en hombres) a partir de la quinta década de vida. A pesar de que la hiperuricemia es el principal factor de riesgo para la gota, solamente una minoría de los pacientes hiperuricémicos la desarrolla, lo que sugiere que hay otros factores involucrados. Antes del primer ataque de artritis gotosa ocurre un período prolongado de hiperuricemia asintomática, posteriormente los pacientes no tratados suelen experimentar una segunda crisis tras

un periodo aproximado de dos años. Se ha propuesto una progresión prototípica desde la hiperuricemia asintomática hasta la artritis gotosa crónica dividida en varios estadios:

- Intercrítico: Tras período agudo, el enfermo puede no presentar manifestaciones clínicas, si se repiten, desarrollaría gota crónica.
- Cronificación: La acumulación del ácido úrico en tejido subcutáneo, puede dar lugar a artropatía crónica ocasionando depósitos, denominados tofos, que se localizan en cartílagos auriculares y en el tendón de Aquiles y bolsas periarticulares como las del olécranon. La nefropatía crónica puede deberse a dos mecanismos: por uropatía obstructiva por depósito de cálculos de ácido úrico en las vías o por nefropatía intersticial por depósitos en el parénquima renal (35-38).

Los cristales de urato pueden ser reconocidos por las células fagocíticas, incluyendo células dendríticas, macrófagos y neutrófilos. Las células presentadoras de antígenos pueden detectar el ácido úrico como una de las señales endógenas proinflamatorias liberadas por células o tejidos dañados. Los cristales de urato llevan a la activación del inflammasoma NALP3, un complejo multiproteico que media la activación de la caspasa 1 y ésta última transforma la citoquina pro IL-1 β a IL-1 β activo. Este proceso ocurre en el linaje de los monocitos/macrófagos y causa la liberación de citoquinas proinflamatorias, destacando IL-1 β , ocasionando un reclutamiento de más células inflamatorias y una amplificación de la reacción inflamatoria (35-38).

6.2 Ácido úrico y enfermedad renal

Niveles elevados de ácido úrico aumentan la probabilidad de la aparición de síndrome metabólico cardio-renal alto ya que este afecta a la disminución del filtrado glomerular (39). Niveles de ácido úrico mayores a 7,0 mg / dL se encuentran asociados a un riesgo significativo de desarrollar enfermedad renal crónica en estadio 3. El ácido úrico se asocia también a la enfermedad cardiovascular siendo un factor de predicción en la aterosclerosis, en la formación de placa de ateroma y en la enfermedad coronaria (37,40-42). El riesgo de muerte por causas cardiovasculares se incrementa gradualmente conforme aumenta el nivel de AU, de modo que los pacientes con niveles mayores a 7,1 mg / dL tienen tasas de mortalidad muy superiores a aquellos que tienen un nivel normal.

Los mecanismos implicados en el daño cardiovascular y renal son diversos: activación inapropiada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el aumento del

estrés oxidativo, la disfunción endotelial por una disminución del óxido nítrico y las respuestas inmunes e inflamatorias mal adaptativas (43-49).

Niveles altos de AU incidirían en la aparición de rigidez en los vasos sanguíneos disminuyendo la capacidad absorbente de glucosa desencadenando un cuadro sintomático caracterizado por hipertensión arterial, diabetes tipo 2 y arterioesclerosis (7). En la intervención dietético-nutricional, existen protectores o coadyuvantes en las ingestas alimenticias que ayudan a reducir los niveles de ácido úrico en sangre, como el ácido ascórbico o productos lácteos ricos en microorganismos probióticos (7,8).

La hipoxia tisular es otro factor a tener en cuenta en este apartado ya que incrementa el catabolismo de las purinas y, origina un incremento del ácido úrico, que es su producto catabólico final. Este hecho ha motivado su estudio en diversos procesos cardiorrespiratorios en los que se produce hipoxia tisular y en los que ha demostrado su utilidad; así, la concentración sérica de ácido úrico es un predictor pronóstico en la insuficiencia cardíaca, la tromboembolia pulmonar o la hipertensión pulmonar primaria afectando los niveles de creatinina en orina (9-12).

6.3 Ácido úrico, preeclampsia y síndrome metabólico

La preeclampsia es un cuadro clínico que se produce por una combinación de hipertensión de novo y proteinuria a partir de la semana veinte de gestación (50). Bainbridge y Roberts asociaron niveles de ácido úrico elevados durante el primer trimestre con un desarrollo posterior de preeclampsia. Se cree que se produce porque el ácido úrico disminuye la producción de óxido nítrico en las células, lo que afectaría al desarrollo adecuado de la placenta (51).

La hiperuricemia está presente en el 16 % de mujeres con hipertensión gestacional sin proteinuria, y en el 75 % de mujeres con preeclampsia diagnosticada (52). La asociación de hiperuricemia se ha utilizado con fines diagnósticos en esta patología. En efecto, la determinación de la concentración de AU en mujeres embarazadas con hipertensión y sin proteinuria después de la semana veinte de embarazo tiene importancia diagnóstica y pronóstica en el caso de la preeclampsia, tal y como lo indican Johnson y colaboradores basándose en un estudio hecho por Bellini et al (53).

Niveles de ácido úrico elevados exacerban la aparición del síndrome metabólico, aumentando la predicción de diabetes y obesidad (54). También hay una relación entre la dislipidemia, hipertensión arterial y los niveles de AU, encontrándose una fuerte asociación entre los niveles de triglicéridos y los niveles elevados de AU (55). La lipogénesis hepática está estimulada y el mecanismo implicado parece ser mediado por

un estrés oxidativo intracelular y mitocondrial dependiente del AU (56). El estrés oxidativo reduciría la actividad del Ciclo de Krebs, resultando en una acumulación de citrato. Dicha acumulación desencadenaría su transporte a las afueras de la mitocondria y la activación de enzimas que participan en la síntesis de ácidos grasos.

Otros mecanismos claves en la dislipidemia y en la intolerancia a la glucosa pueden originarse en el cerebro, especialmente en el hipotálamo, a causa de que múltiples cambios hipotalámicos pueden anteceder a la aparición de la obesidad y de la diabetes (56). Alimentación rica en AU se asociaba con gliosis en el hipotálamo de ratas y que estas ratas, con niveles aumentados por la dieta, exhibían una concentración sanguínea significativamente mayor de glucosa y de insulina que ratas control recibiendo una alimentación normal (57). Los investigadores sugieren que una elevación transitoria del AU ocasionaría una respuesta protectora de las células gliales, pero que una hiperuricemia crónica excedería la capacidad de las células gliales para controlar el daño, de tal modo que se generarían un proceso inflamatorio crónico y una gliosis reactiva en el hipotálamo (57).

A nivel molecular los trabajos de varios investigadores destacan la importancia de la vía NF-kB para causar daño a las células beta del páncreas, contribuyendo de ese modo a la intolerancia a la glucosa inducida por las dietas altas en AU (58). Lu y colaboradores descubrieron que el uso de un inhibidor de NF-kB protegía contra la intolerancia a la glucosa inducida por una dieta alta en AU (57). El ácido úrico también posee la capacidad de inflamación renal, específicamente en las células tubulares, mediante la activación de la misma vía (59), desencadenando la disfunción endotelial, que ocasiona menor disponibilidad de óxido nítrico y conduciendo finalmente a un estado de resistencia a la insulina (60,61).

7. PATOLOGÍAS METABÓLICAS RELACIONADAS CON EL ÁCIDO ÚRICO

El ser humano se encuentra sometido previamente a unos factores que predisponen al aumento de la probabilidad de aparición del amplio grupo de los errores innatos del metabolismo (EIM) de las purinas y pirimidinas (41,44,45). Son el ancho grupo de condiciones medioambientales las que aumentan aún más las posibilidades de aparición de esta patología de carácter orgánico con una evolución crónica (50-58), cuyo diagnóstico precoz está pendiente de una mejora para facilitar la localización del foco (40) que inicia una situación en la que existen varios tratamientos paliativos para facilitar al paciente el llevar un estilo de vida normal (62-64).

La alimentación ha demostrado poseer numerosos nutrientes los cuales actúan de forma desencadenante en el sistema metabolismo de las purinas. Actualmente existen tratamientos enfocados a mejorar las carencias enzimáticas.

7.1 Patologías metabólicas con alteración del ácido úrico.

En la siguiente tabla mostramos alteraciones de los valores de ácido úrico sin implicación de metabolismo de purinas.

Tabla 1: Hiperuricemia e hiperuricosuria en desórdenes hereditarios, no EIM de las purinas (65)

Desorden	Enzima alterada	Signos clínicos	Herencia	Marcadores orina	Marcadores suero
Hiperuricemia asintomática		Asintomática en la mayoría de las personas	Múltiples determinantes genéticos	↑ o N ácido úrico	↑ ácido úrico
Hiperuricemia primaria gota idiopática		Mínimos, ocurren 20-30 años después de hiperuricemia sostenida	Múltiples determinantes genéticos	↑ ácido úrico (10-15 % pacientes) ↑ hipoxantina ↑ xantina	↑ o N ácido úrico
Intolerancia a la fructosa hereditaria	Fructosa aldosa B, o Fructosa 1,6 bifosfato aldosa	Vómitos e hipoglicemia severa, fallo hepático/renal, acidosis láctica, ictericia, retraso del crecimiento	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↑ ácido úrico
Deficiencia hereditaria fructosa-1,6-bisfosfatasa	Fructosa-1,6-bisfosfatasa (FBP1)	Neonatos: apnea, hiperventilación, somnolencia, coma, hipoglicemia, cetosis, acidosis láctica; Después, convulsiones, vómito, letargia	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↑ ácido úrico

ÁCIDO ÚRICO, PURINAS, PIRIMIDINAS Y PORFIRINAS. CONDICIONANTES EPIGENÉTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Glucogenosis III (GSD III, enfermedad de Cori)	Amiloglucosidasa α -1,6-	Hepatomegalia, miopatías, hipoglicemia, retardo en el crecimiento, hiperlipidemia, debilidad muscular. Ejercicio: hiperamonemia	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↑ ácido úrico
Glucogenosis V (GSD V, enfermedad de McArdle)	Miofosforilasa	Ejercicio: fatiga, intolerancia, dolor, calambres, debilidad muscular, mioglobinuria, hiperamonemia	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↑ ácido úrico
Glucogenosis VII (GSD VII, enfermedad de Tauri)	Fosfofructoquinasa	Ejercicio: fatiga, intolerancia, dolor, calambres, debilidad muscular, anemia hemolítica, hiperuricemia severa	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↑ ácido úrico
Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD)	Hipoglicemia hipocetósica. El ayuno prolongado es el disparador de los síntomas: vómito, coma, letargia, enfermedad hepática, convulsiones, hipotonia, apnea/paro respiratorio, retardo mental	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↑ ácido úrico

7.2 Patologías asociadas a Hiperuricemia Renal

Se caracteriza por uricosuria baja y uricemia elevada, siendo habitual una forma primaria sin eliminación suficiente y con causa no justificable, determinada por dos mecanismos:

- Filtración disminuida y actividad pre-secretora elevada. Hiperuricemia en insuficiencia renal crónica y en situaciones de depleción de líquidos como uso excesivo de diuréticos y diabetes insípida.
- Inhibición de la secreción tubular. Acidosis orgánicas (cetoacidosis, láctica) intoxicaciones por plomo (saturnismo) y tras la administración de fármacos (salicilatos y pirazinamida) (65)

Tabla 2: Hipouricosuria e, hiperuricemia secundaria por disminución del aclaramiento del ácido úrico

Desorden	Enzima alterada	Signos clínicos	Herencia	Marcadores orina	Marcadores suero	Tratamiento
Hiperuricemia primaria-gota idiopática	-	Después de 20-30 años de hiperuricemia sostenida: frecuentes ataques de artritis inflamatoria aguda, formación de tofo, nefropatías por urato y ácido úrico, depósitos cristales, litiasis ácido úrico	Múltiples determinantes genéticos	↓ ácido úrico (80 % pacientes)	↑ o N ácido úrico	-
Glucogenosis I (enfermedad de von Gierke, GSD I)	glucosa-6-fosfatasa (G6P)	Neonatal: academia láctica, hipoglicemia; después: hiperuricemia, hepatomegalia, hipoglicemia, convulsiones, hiperlipidemia, plasma lechoso (triglicéridos), estatura baja, algunas veces cara muñeca	Autosómico recesivo	↓ ácido úrico	↑ ácido úrico	-
Nefropatía hiperuricémica juvenil familiar (FJHN)	-	Hiperuricemia y gota en etapa temprana en varios miembros familia. En mujeres y hombres jóvenes, y niños: HTA, gota, rápida insuficiencia renal progresiva, a veces litiasis renal y fallo renal	Autosómico dominante	↓ ácido úrico	↑ ácido úrico	Alopurinol, abundantes líquidos, dieta baja en purina, alcalinización de la orina

ÁCIDO ÚRICO, PURINAS, PIRIMIDINAS Y PORFIRINAS. CONDICIONANTES EPIGENÉTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Defectos hereditarios en la función glomerular o tubular	-	Variables	-	↓ ácido úrico	↑ ácido úrico	
--	---	-----------	---	---------------	---------------	--

7.3 Alteraciones del metabolismo de las purinas con ácido úrico normal.

Las purinas son compuestos nitrogenados con determinación orgánica heterocíclica. Todas las bases nitrogenadas son bases débiles (ionizables a pH 9-10), pero a pH fisiológico son insolubles en agua. Dos de las bases de los ácidos nucleicos, la adenina (6-aminopurina) y la guanina (2-amino-6-oxo-purina) son formas derivadas de una purina.

Las purinas (adenina y guanina) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Sus alteraciones metabólicas son poco frecuentes y habitualmente hereditarias. El patrón de herencia es autosómico recesivo afectando mayoritariamente a individuos homocigóticos. Son trastornos hereditarios complejos de gran impacto clínico, suelen presentar un cuadro de síntomas variables atendiendo al diferente tipo de error (15,66,67).

Las dos alteraciones del metabolismo de las purinas mejor caracterizadas serían la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) y de adenosina fosforribosil-transferasa (APRT)

- Deficiencia de Adenosina desaminasa (ADA). El gen que codifica esta enzima se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 20 (20q13.12). Su deficiencia conlleva una inmunodeficiencia combinada grave (ICG). La manifestación se guía por acumulación de metabolitos tóxicos que afectan la diferenciación, viabilidad y función de los linfocitos, así como alteraciones en todo el organismo, como son: problemas de tipo hepático y renal, esquelético, neurológico, sordera, retraso del crecimiento y convulsiones. Si la respuesta inmune no es restaurada, los niños con esta enfermedad raramente sobreviven, por lo cual es importante considerar la deficiencia de ADA, en niños con dificultad para ganar peso, infecciones recurrentes y anomalías esqueléticas. La deficiencia de ADA presenta características clínicas e inmunológicas que no se observan en otras inmunodeficiencias, datos que pueden orientar el diagnóstico y terapia oportuna. La restauración se produce con un tratamiento enfocado al trasplante de médula ósea o reemplazo enzimático (62-64,68).

- Deficiencia de Adenosina fosforribosil-transferasa (APRT). Se producen por mutaciones del gen APRT, localizado en el loci 16q24. Las manifestaciones clínicas son síntomas asociados con urolitiasis. Los cálculos son típicamente radiotransparentes. Su aparición puede ocurrir entre la infancia y la cuarta década de vida, en algunos casos esta condición avanza hasta nefropatía cristalina secundaria a la precipitación de 2,8 –

Dihidroxiadenina (DHA) en el parénquima renal (nefropatía DHA). La nefropatía DHA acontece con mayor frecuencia en pacientes con episodios repetidos de urolitiasis de causa no filiada, y empeoramiento progresivo de la función renal, pero también puede presentarse como un cuadro de insuficiencia renal aguda. La nefropatía DHA puede evolucionar hasta la enfermedad renal terminal precisando diálisis y trasplante, y puede recurrir tras el trasplante causando una rápida pérdida de la función del injerto si no se trata de forma adecuada. El tratamiento consiste en dosis diarias de alopurinol (normalmente 10 mg / kg por día en niños y 300 mg por día en adultos) siempre con una alta ingesta de líquidos y una dieta baja en purinas. En casos de insuficiencia renal aguda o crónica, las dosis de alopurinol deben reducirse (69,70).

7.4 Alteraciones de metabolismo de las purinas con hiperuricemia

Principalmente las causas que desencadenan una alteración del nivel de las purinas son o el aumento de su síntesis, denominada metabólica o la disminución en su eliminación o capacidad excretora. Ambas cursan con uricosuria y uricemia elevadas.

Otras causas pueden ser:

- Aumento de la ingesta de purinas: Como factor coadyuvante que aumenta en máximo 1 mg / dL el de ácido úrico a nivel sérico
- Aumento del recambio celular: Por destrucción de los núcleos y síntesis de AU. Estas situaciones se originarían en neoplasias sólidas y hematológicas, en anemias con gran destrucción de precursores (megaloblásticas) o por destrucción de hematíes a través de anemias hemolíticas y, en situaciones con el sistema inmune alterado como dermatitis y psoriasis (65,71).
- Aumento de la biosíntesis *de novo*: Hiperactividad del sistema PRPP (65)
- Disminución hereditaria del Sistema de Rescate: Deficiencias secundarias del enzima Hipoxantina fosforribosil transferasa (HGPRT), ya sean totales (Síndrome de Lech - Nyhan) o parciales (Síndrome de Kelley).

Tabla 3. Hiperuricemia e hiperuricosuria, EIM de las purinas (65)

Desorden	Enzima alterada	Signos clínicos	Herencia	Marcadores orina	Marcadores suero	Tratamiento
Síndrome de Lesch-Nyhan	Deficiencia total HGPRT (EC 2.4.2.8)	Coreoatetosis, cuadriplejia espástica, retraso mental, motor y del crecimiento, urolitiasis, fallo renal agudo, automutilación	Ligada-X	↑↑ ácido úrico ↑ hipoxantina ↑ xantina	↑ o N* ácido úrico	Alopurinol, inhibidores del GABA, abundantes líquidos, dieta baja en purina
Síndrome de Kelley-Seegmiller	Deficiencia parcial HGPRT (EC 2.4.2.8)	Artritis gotosa, cristaluria, urolitiasis, síntomas neurológicos moderados o no	Ligada-X	↑↑ ácido úrico ↑ hipoxantina ↑ xantina	↑ o N* ácido úrico	Alopurinol, inhibidores del GABA, abundantes líquidos, dieta baja en purina, alcalinización de la orina
Superactividad de Fosforribosil pirofosfato sintetasa	PPRPS (EC 2.7.6.1)	Gota, artritis gotosa, neuropatía o urolitiasis (adultos jóvenes), síntomas neurológicos en algunos pacientes. Hay 2 fenotipos: - Inicio temprano o infantil: fallo severo en el neurodesarrollo, rasgos dismórficos y sordera sensorineural - Inicio juvenil tardío o adulto: gota/urolitiasis sin síntomas neurológicos	Ligada-X	↑ ácido úrico ↑ hipoxantina	↑↑ o N ácido úrico	Alopurinol, abundantes líquidos, dieta baja purina, alcalinización de la orina
Deficiencia de Adenilato desaminasa	AMPDA (EC 3.5.4.6)	Dolores o calambres musculares después del ejercicio, miopatía metabólica	Autosómico recesivo	↑ o N ácido úrico	↑ ácido úrico	Evitar ejercicios fuertes, administración oral de ribosa

7.5. Alteraciones del metabolismo de las purinas con hipouricemia

Puede estar debida a una disminución en la generación del ácido úrico o a un aumento en las pérdidas renales de este catabolito a través de los siguientes mecanismos:

- Disminución en la producción de ácido úrico. En este grupo de trastornos, la hipouricemia se asocia a hipouricosuria, ya que el descenso de producción condiciona una baja eliminación de este producto catabólico. El tratamiento se basa en inhibidores de la xantina oxidasa (Alopurinol). El déficit enzimático hereditario de xantina oxidasa y de la Purina nucleótido fosforilasa puede llegar a provocar una inmunodeficiencia similar a la deficiencia de Adenosina desaminasa (72).
- Aumento de la eliminación urinaria de ácido úrico. Lógicamente, estos procesos se caracterizan por hipouricemia e hiperuricosuria (72). Aparecen en defectos de reabsorción del AU por diuresis osmótica, tubulopatías proximales o hiperproducción de factores uricosúricos (Enfermedad de Hodgkin), carcinomas pulmonares y carcinoma medular de tiroides.

Tabla 4. Hipouricemia e hipouricosuria, EIM de las purinas (72)

Desorden	Enzima alterada	Signos clínicos	Herencia	Marcadores orina	Marcadores suero	Tratamiento
Deficiencia de Purina nucleósido fosforilasa	PNP (EC 2.4.2.1)	Disminución células T (inmunidad celular). Primeros años de vida: problemas inmunológicos, neurológicos (retraso mental y espasticidad muscular), alteraciones en el desarrollo, y riesgo de enfermedades autoinmunes	Autosómico recesivo	↓ o N* ácido úrico, excreción de sustratos de la enzima: ↑inosina, guanosina y sus dexosiderivados	↓ o N* ácido úrico, aumento de sustratos de la enzima: inosina, guanosina y desoxiderivados	BMT o PEG-ADA
Xantinuria clásica (tipo I)	XOD (EC 1.2.3.2)	Litiasis xantínica, insuficiencia renal aguda, infección tracto urinario, miopatía, artritis, artralgia, a veces retardo mental	Autosómico recesivo o adquirida	↑xantina ↑hipoxantina ↓ ácido úrico	↓ ácido úrico	Alopurinol, dieta baja en purina, abundantes líquidos, alcalinización de la orina (bicarbonato o citrato)

ÁCIDO ÚRICO, PURINAS, PIRIMIDINAS Y PORFIRINAS. CONDICIONANTES EPIGENÉTICOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Xantinuria clásica (tipo II)	XDH XOD AOX	Infección del tracto urinario, nefrolitiasis, litiasis xantínica, fallo renal agudo	Autosómico recesivo	↑↑ xantina ↑ hipoxantina ↓ ácido úrico	↓ ácido úrico	Abundantes líquidos y dieta con baja purina
Xantinuria (tipo III) / neonatal grave: deficiencia cofactor molibdeno	XDH AOX SOD (EC 1.8.3.1)	Infección del tracto urinario, nefrolitiasis, litiasis xantínica, fallo renal agudo, alteraciones neurológicas debido a la falta de actividad de sulfito oxidasa. Fatal	Autosómico recesivo	↓ o N* ácido úrico, ↑ hipoxantina	↓ o N* ácido úrico	No establecido

Tabla 5. Hiperuricosuria e hipouricemia, desórdenes hereditarios en el tratamiento renal de uratos (72)

Desorden	Signos clínicos	Herencia	Marcadores orina	Marcadores suero
Hipouricemia renal hereditaria	Algunos pacientes: urolitiasis, neuropatía ácido úrico, fallo renal agudo, hematuria al ejercicio	Autosómico recesivo	↑ ácido úrico	↓ ácido úrico
Otra hipouricemia renal hereditaria	Variables		↑ ácido úrico	↓ ácido úrico

7.6 Alteraciones del metabolismo de las pirimidinas

Las alteraciones hereditarias en el metabolismo de las pirimidinas suelen ser situaciones excepcionales en la práctica clínica como acidurias oróticas (UMP Sintetasa) y deficiencia de la pirimidina 5 – nucleotidasa.

En las acidurias oróticas, la mutación del gen UMPS (uridina 5- monofosfato sintetasa) con dos actividades orotato fosforiltransferasa y omp carboxilasa da lugar a que se incremente la eliminación urinaria de ácido orótico ocasionando cristaluria y, a la disminución de ácido uridílico, dando lugar a una disminución de las pirimidinas que se manifiesta en alteraciones en el desarrollo y en anemia megaloblástica.

7.6.1 Deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD)

Herencia autosómico recesivo. La clínica destaca por retraso mental microcefalia, convulsiones, retraso pondero-estatural aunque hay casos asintomático.

Diagnóstico: Aumento en sangre de timina y uracilo con disminución en la orina de timina, dihidrotimina, uracilo y dihidrouracilo, también es clara la determinación de fibroblastos (72-74).

7.6.2 Deficiencia de ureidopropionasa

Similar al déficit de DPYD con distonía y aumento de ureidopropionato.

7.6.3 Deficiencia de Timidina fosforilasa

Encefalopatía mitocondrial con síntomas gastrointestinales (MNGIE) producido por depleción de ADN mitocondrial. Se puede detectar aumento de timidina en orina (74).

8. CONCLUSIONES

En resumen, tras esta revisión hemos evidenciado que el ácido úrico no es solo un producto final para ser excretado, sino que puede desempeñar un papel importante en la inmunidad celular e incluso ha podido jugar un papel evolutivo determinante en los primates. A pesar de que el ácido úrico puede conferir varias ventajas biológicas, para muchos humanos el exceso de ácido úrico plasmático condiciona trastornos como la gota, y quizás hipertensión. Mientras que los tratamientos para la gota y la hiperuricemia no han evolucionado en los últimos sesenta años, nuestra comprensión de cómo el ácido úrico condiciona una respuesta inflamatoria aguda está aumentando.

Actualmente se reconoce la importancia de la hiperuricemia en la aparición del síndrome cardiovascular y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En la gestación, tiene un valor significativo ya que está relacionado con la aparición de preeclampsia, ya que una elevación de los niveles de ácido úrico durante este periodo favorecería anomalías en la formación de la placenta.

9. BIBLIOGRAFÍA.

1. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher* 2013; 28: 145-284.
2. Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1330-9.
3. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, Rotman S, Firsov D, Da Costa A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:15501-6
4. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Arroyo D, Luño J. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal crónica. *Nefrología Sup Ext*. 2012; 3:8-15.
5. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:157-8.
6. Johnson R, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease. Which is chasing with? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2221-8.
7. Vázquez-Mellado J, Hernández-Cuevas CB, Álvarez-Hernández E, Ventura-Ríos L, Pelaez-Ballesteros I, Casasola-Vargas J, et al. The diagnostic value of the proposal for clinical gout diagnosis (CGD). *Clin Rheumatol*. 2012;31:429-34.
8. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-1446.
9. García Pachón E, Padilla Navas I, Shum C. Serum uric acid to creatinine ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2007;185:21-4.
10. Vargas-Santos AB, Neogi T. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:422-39.
11. Pagana K, Pagana T. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests*. 4th edition, St. Louis: Mosby Elsevier; 2010. p. 536.

12. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:134-6.

13. American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Disponible en: <http://www.rheumatology.org/practice/clinical/guidelines/gout.asp>

14. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78-86.

15. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63:412-21.

16. Inker LA, Fan L, Levey AS. Assessment of renal function. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015.

17. Burns CM, Wortmann RL. Clinical features and treatment of gout. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelly and Firestein's Textbook of Rheumatology.* 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.

18. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:679-88.

19. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:235-42

20. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2035-43.

21. Sanchez-Niño, MD, Zheng-Lin B, Valiño-Rivas L, Sanz AB, Ramos AM, Luño J, et al. Lesinurad: what the nephrologist should know. *Clin Kidney J.* 2017;10:679-87.

22. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:851-65.

23. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD010457.

24. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart*. 2014;100:1085-92.
25. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term Follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015;65:543-9.
26. Ferri C. The problem of cardio-renal diseases in patients with gout. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(sup 3):9-13.
27. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al; CARES Investigators. Cardiovascular safety of Febuxostat or Allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018;378:1200-10.
28. Lanaspá MA, Sánchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012;7:e47948.
29. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002;40:355-60.
30. Uric Acid, Serum and Urine. En: Cheever KH, Hinkle JL. *Brunner & Suddarth's Handbook of Laboratory and Diagnostic Tests*. 2nd Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 506-7.
31. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol*. 2004;31:1582-7
32. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350:1093-103;
33. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005;52:283-9.
34. Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 (Suppl 1):S4.
35. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375:318-28.

36. Grassi D Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, Del Pinto R, et al. Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19:2432-8.
37. Jin M, Yang F, Yang I, Yin Y, Luo JJ, Wang H, et al. Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases. *Front Biosci (Landmark ED)*. 2012;17:656-69.
38. Billiet L, Doaty S, Katz J, Velasquez M. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN Rheumatolog*. 2014;2014:1-7.
39. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric acid - key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal Med*. 2013;3:208-20.
40. Sedaghat S, Hoorn EJ, Van Rooij F, Hofman A, Franco O, Witteman JC, et al. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. *PLoS One*. 2013;8:e76827.
41. Soltani Z, Rasheed K, Kapusta D, Reisin E. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hipertensión, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:175-81.
42. Johnson RJ, Kanbay M, Kang DH, Sánchez Lozada LG, Feig D. Uric acid: A clinically marker useful marker to distinguish preeclampsia from gestational hypertension. *Hypertension*. 2011;58:548-51.
43. Kang DH, Ha SK. Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12:1-6.
44. Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: a time to act? *World J Nephrol*. 2013;2:17-25.
45. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010;120:1791-9.
46. Cerecero P, Hernández Prado B, Denova E, Valdés R, Vásquez G, Camarillo E, et al. Association between serum uric acid levels and cardiovascular risk among university workers from the state of México: A nested case-control study. *BMC Public Health*. 2013;13:415.
47. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27:608-19.
48. Lu W, Xu Y, Shao X, Gao F, Li Y, Hu J, et al. Uric acid produces an inflammatory response through activation of NF- κ B in the hypothalamus: implications for the pathogenesis of metabolic disorders. *Sci Rep*. 2015;5:12144.

49. Naljayan MV, Karumanchi SA. New developments in the pathogenesis of preeclampsia. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013;20:265-70.
50. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta.* 2008;29(Suppl A):S67-72.
51. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens.* 2011;24:489-95.
52. Fujita K, Tatsumi K, Kondoh E, Chigusa Y, Mogami H, Fujita M, et al. Endothelial function progressively deteriorates during normal pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2013;32:129-38.
53. Verdú A, Cazorla MR. Trastornos del metabolismo intermediario con repercusión neurológica (II). En: Verdú A, García A, Martínez B (eds). *Manual de Neurología infantil.* Madrid: Publimed; 2008. p. 622-34.
54. Yadav D, Lee ES, Kim HM, Lee EY, Choi E, Chung CH. Hyperuricemia as a potential determinant of metabolic syndrome. *J Lifestyle Med.* 2013;3:98-106.
55. Thaler JP, Yi CX, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, et al. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest.* 2012;122:153-62.
56. Jia L, Xing J, Ding Y, Shen Y, Shi X, Ren W, et al. Hyperuricemia causes pancreatic b-cell death and dysfunction through NF-kB signaling pathway. *PLoS One.* 2013;8:e78284.
57. Zhou Y, Fang L, Jiang L, Wen P, Cao H, He W, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF-kB signaling pathway. *PLoS One.* 2012;7:e39738.
58. Johnson RJ, Nakagawa T, Sánchez Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62:3307-16.
59. Ryu S, Chang Y, Zhang Y, Kim SG, Cho J, Son HJ, et al. A cohort study of hyperuricemia in middle-aged South Korean men. *Am J Epidemiol.* 2012;175:133-43.
60. Yang T, Chu CH, Bai CH, You SL, Chou YC, Chou WY, et al. Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: A Chinese cohort study. *Atherosclerosis.* 2012;220:525-31.
61. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. En: Goldman L, Ausiello D. *Cecil. Textbook of Medicine.* 22nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p. 1277.

62. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: (102700): (2009): URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
63. Yee A, De Ravin SS, Eliot E, Ziegler JB. Severe combined immunodeficiency: a national surveillance study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:298-30.
64. Booth C, Gaspar HB. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics*. 2009;3:349-58.
65. Amaro S. Ácido úrico: un neuroprotector en busca de un patrocinador. Instituto de Neurociencias [homepage en internet]. Hospital Clínico Barcelona; 2007.
66. Lyngdoh TP, Marques PF, Paccaud F. Elevated serum uric acid is associated with high circulating inflammatory cytokines in the population-based Colaus study. *PLoS One*. 2011;6:e19901.
67. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies (PIDs) presenting with cytopenias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;139-43.
68. Sahota AS, Tishfield JA, Katamani N, Simmonds HA. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-Dihydroxyadenine lithiasis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Vol. 2: p. 2571-84.
69. Benedetto B, Madden R, Kurbanov A, Braden G, Freeman J, Lipkowitz GS. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and renal allograft dysfunction. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:E37.
70. Diogo L, Proenca T, García P, Oliveira C, Simmonds. Alteraciones hereditarias de purinas y pirimidinas. Estado del arte. Contribución para el diagnóstico. *Acta Médica Portuguesa*. 2004;17:67-9.
71. Hiperuricemia [homepage en internet]. Cleveland, Ohio; 2005. Disponible en: http://www.chemocare.com/es/managing_es/hiperuricemia.asp
72. Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. *Inherited Metabolic Diseases. A Clinical Approach*. Berlin: Springer; 2010.
73. Verdú A, Cazorla MR. Trastornos del metabolismo intermediario con repercusión neurológica (II). En: Verdú A, García A, Martínez B (eds). *Manual de Neurología Infantil*. Madrid: Publimed; 2008. p. 622-34
74. Jurecka A. Inborn errors of purine and pyrimidine metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:247-63.