

Síndrome de Hiperuricemia: Una Perspectiva Fisiopatológica Integrada

Hyperuricemia Syndrome: An Integrated Physiopathological Perspective

Víctor Adolfo Ríos-Barrera¹, César Francisco Pacheco-Tena², Alfredo Nevárez-Rascón¹ and Martina Nevárez-Rascón¹

Fecha de recepción: Apr 02, 2020, **Fecha de aceptación:** May 20, 2020, **Fecha de publicación:** May 27, 2020

- 1 Departamento de Investigación Médico-Estomatológica, Facultad de Odontología, Universidad Autónoma de Chihuahua, México
- 2 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chihuahua, Circuito Universitario, México

*Correspondencia:

Víctor Adolfo Ríos-Barrera

✉ victoradolfo_rb@hotmail.com

Resumen

El síndrome hiperuricémico es relativamente común en el ser humano, ya que afecta a casi una cuarta parte de la población, con una predominancia en los varones 3 a 4 veces mayor respecto a las mujeres premenopáusicas. La gran mayoría de los pacientes con hiperuricemia (>90%) solo muestran este hallazgo sin evidencia de sintomatología; sin embargo, el resto de ellos sí adolece de algún cuadro clínico, siendo el más frecuente la Gota. El metabolismo del ácido úrico es complejo, lo que ocasiona su involucro en otras afecciones, ya sea directa o indirectamente, ya sea como causa o consecuencia de estos. En este trabajo hicimos una integración conceptual entre las bases etiológicas, fisiopatogénicas y clínicas de este síndrome.

Palabras clave: Hyperuricemia; Physiopathology

Abstract

Hyperuricemia syndrome is relatively common in humans, affecting nearly a quarter of the population, with male predominance 3 to 4 times higher comparing with premenopausal women. Most patients with hyperuricemia (>90%) only show this finding without any evidence of symptomatology; however, the rest do have some clinical picture, being the most common Gout. Uric acid metabolism is complex, which causes its involvement in other conditions either directly or indirectly, either as a cause or consequently thereof. In this work we made a conceptual integration between the etiological, pathophysiological and clinical bases of this syndrome.

Keywords: Hyperuricemia; Physiopathology

Introducción

El Síndrome de Hiperuricemia (SHU) se caracteriza por una elevación anormal del ácido úrico sérico (AUS), sobrepasando el límite normal de 7.0 mg/dL (420 μ mol/L) [1]. Evolutivamente, la especie humana ha mermado su capacidad de manejar metabólicamente a las purinas, por lo que los niveles normales de ácido úrico (AU) en el plasma están cerca del límite de disolución, lo cual conlleva a su cristalización y precipitación en los tejidos y fluidos [1]. Este suceso ocasiona el desarrollo de distintas afecciones

en muchos sitios del organismo, frecuentemente los uréteres y las articulaciones [2]; además, provoca alteraciones metabólicas que repercuten en otros órganos, ya que distintos metabolitos compiten por su excreción a nivel renal e intestinal con los mismos transportadores aniónicos [3-5]. La hiperuricemia HU es, entonces, una característica relacionada directamente en varios síndromes, tales como el Síndrome de Lesch-Nyhan [6] y el Síndrome de Kelly-Seegmiller [7], e indirectamente en otros como la Enfermedad de von Gierke [8], Síndrome de Lisis de Tumor [9].

En este artículo se explica de forma sucinta la fisiopatogenia del SHU, así como de sus efectos metabólicos y clínicos otras entidades nosológicas.

Objetivo

Lograr una integración de la etiología y la fisiopatogenia para comprender de forma práctica las diversas expresiones clínicas del SHU y su participación mórbida en otras patologías.

Epidemiología

La prevalencia de la HU es del 20 al 25%, aunque solo del 4 al 6% de las mujeres premenopáusicas de la población general de occidente [10]; la sintomatología clínica es principalmente por los cuadros gotosos, los cuales son del 5.9% y 2% en hombres y mujeres, respectivamente [11]. El 30.5% de los varones adultos (mayores de 21 años) con hiperuricemia de 10 mg/100 mL presentan este padecimiento, pero solo el 4.1% en aquellos con cifras de 8.0 a 8.9 mg/100 mL [12]. Además, también se presentan cuadros de urolitiasis. La prevalencia de la HU se ha ido incrementando en las últimas décadas, lo cual se ha explicado por haberse encontrado una correlación muy significativa con: la obesidad, el incremento en el consumo de azúcar (bebidas, postres y golosinas), bebidas alcohólicas y comidas ricas en purinas (carnes rojas, vísceras, mariscos) [13].

Clasificación de la HU

Actualmente, se basa en los mecanismos relacionados con la producción intrínseca primaria o secundaria de purinas (sobreproducción) y con la función renal (subexcreción). Ésta es determinada mediante dos parámetros: el índice de la excreción de urato urinario (UUE; del inglés: urine urate excretion)) y la excreción fraccionada de la depuración de urato (FEUA; del inglés: fractional excretion of uric acid); éste último nos indica tanto la magnitud de función renal, así como su capacidad de eliminar el AU, tomando en cuenta las concentraciones de AU y creatinina en sangre y orina (Figura 1).

Conceptos Fisiológicos y Bioquímicos

La HU proviene de la alteración de dos procesos:

1. Exceso de producción de AU (sobreproducción). a la cual pertenecen aproximadamente el 10% de las afecciones.
2. Excreción ineficiente (subexcreción), donde se encuentran alrededor del 90% de los padecimientos [11].

Por otra parte, las purinas tienen funciones fisiológicas esenciales, tales como la formación de ácidos nucleicos y metabolitos energéticos -en su mayoría-; por lo tanto, cualquier alteración, directa o indirecta, en su metabolismo repercutirá para que se manifieste el SHU a través de distintas enfermedades además de la Gota [12].

El metabolismo de purinas es complejo, e involucra especialmente a los procesos siguientes:

1. Vía de Síntesis de novo (Figura 2), donde se forman a partir de sustratos simples [4,14].
2. Vía de Rescate (Figura 3), donde los nucleósidos y nucleótidos provenientes principalmente de la ingesta como la liberación metabólica son reutilizados [1,14]. Excreción renal e intestinal, donde participan muchos transportadores. Los órganos de mayor importancia para estos procesos de producción de purinas son: a) el riñón, mediante los mecanismos de filtración, reabsorción y secreción tubular de AU (Figura 4) [15], b) el hígado, para la producción de las purinas mediante las vías de síntesis de novo y de rescate [2] y c) el intestino, donde su mucosa obtiene las purinas mediante la digestión [3]; de esta forma es como se proporcionan las purinas y pirimidinas a los tejidos que carecen de la capacidad de sintetizarlas, especialmente, los tejidos nervioso y hematopoyético [4].

Manifestaciones Clínicas

La HU puede ser asintomática; empero, puede manifestarse directamente en los cuadros gotosos o la urolitiasis, resultantes de

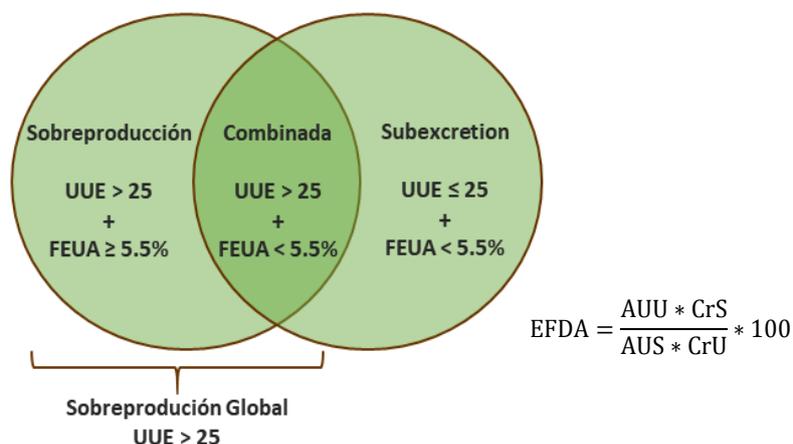


Figura 1 Clasificación de la hiperuricemia. Actualmente, se basa en el índice de excreción de urato urinario (EUU) y en la excreción fraccionada de depuración de ácido úrico (EFDA). Esta última es la relación de entre la depuración del AU y la creatinina; se calcula mediante la fórmula mostrada. AUU: ácido úrico urinario, AUS: ácido úrico sérico, CrS: creatinina sérica, CrU: creatinina urinaria; estos valores son expresados en 'mg/dL'; EFDA se expresa como porcentaje.

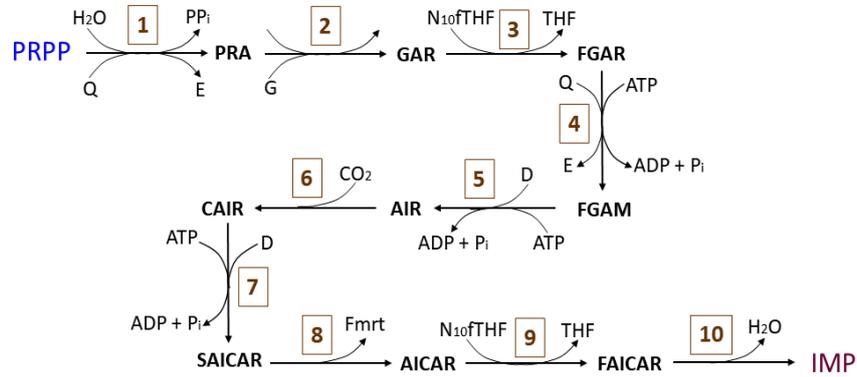


Figura 2 Vía de la Síntesis de Novo de las purinas. Su finalidad es la formación de estas bases a partir de la pentosa activada (PRPP), añadiendo sustratos simples. Sustratos centrales: PRPP (5-Fosforribosil-1-pirofosfato), PRA (5-Fosforribosilamina), GAR (5-Fosforribosilglicinamida), FGAR (5'-Forforribosilformilglicinamida), FGAM (5'-Fosforribosilformilglicinamida), AIR (5'-Fosforribosil-5-aminoimidazol), CAIR (5'-Fosforribosil-5-aminoimidaol-4-carbazamida), SAICAR (5'-Fosforribosil-5-aminoimidazol-4-N-succinocarboxamida), AICAR (5'-Fosforribosil-aminoimidazol-4-carboxamida), FAICAR (5'-Fosforribosil-5-formamidoimidazol-4-carboxamida), IMP (Inosín-5'-monofosfato). Sustratos anexos: H₂O (agua), PPI (Pirofosfato inorgánico), Q (glutamina), E (glutamato), G (glicina), N₁₀fTHF (N10-formil-H4-folato), THF (Tetrahydro-folato), ATP (adenosín trifosfato), ADP (Adenosín trifosfato), D (aspartato), Pi (fosfato inorgánico), CO₂ (dióxido de carbono), Fmrt (fumarato), N₁₀fTHF (N10-formil-H4-folato). Enzimas: 1. Glutamín PRPP Amidotransferasa, 2. GAR Sintetasa, 3. GAR Transformilasa, 4. FGAM Sintetasa, 5. AIR Sintetasa, 6. AIR Carboxilasa, 7. SAICAR Sintetasa, 8. Adenilosuccinato Liasa, 9. AICAR Transformilasa, 10. IMP Ciclohidrolasa. AICAR (5'-Fosforribosil-aminoimidazol-4-carboxamida), AIR (5'-Fosforribosil-5-aminoimidazol), CAIR (5'-Fosforribosil-5-aminoimidaol-4-carbazamida), FAICAR (5'-Fosforribosil-5-formamidoimidazol-4-carboxamida), FGAM (5'-Fosforribosilformilglicinamida), FGAR (5'-Forforribosilformilglicinamida), GAR (5-Fosforribosilglicinamida), IMP (Inosín-5'-monofosfato), PRA (5-Fosforribosilamina), PRPP (5-Fosforribosil-1-pirofosfato), SAICAR (5'-Fosforribosil-5-aminoimidazol-4-N-succinocarboxamida).

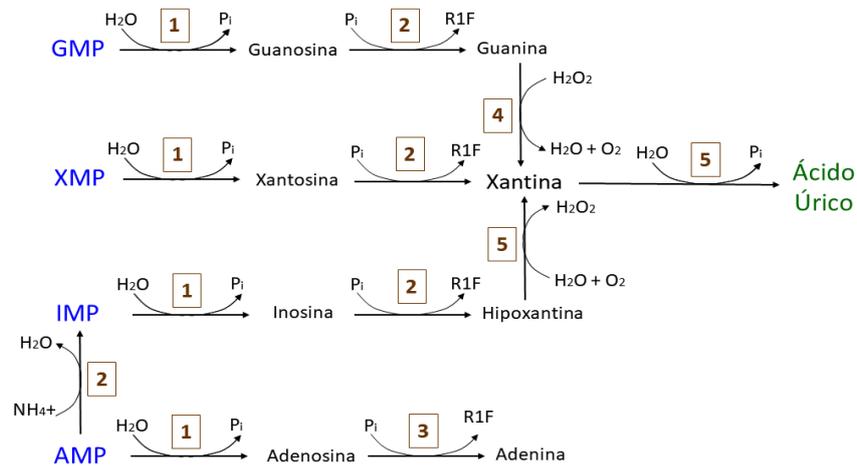


Figura 3 Vía de Rescate de las purinas. Su función es la reutilización de las bases con la finalidad de evitar gastos innecesarios de energía metabólica al usar la síntesis de Novo. Sustratos centrales: AMP (adenín-monofosfato), GMP (guanosín-monofosfato), IMP (inosín-monofosfato), XMP (Xantosín-monofosfato). Enzimas: 1. Nucleotidasa, 2. Purín-nucleótido fosforilasa, Adenosina deaminasa (ADA), 4. Guanina deaminasa, 5. Xantina oxidasa. Otros componentes: H₂O (agua), NH₄⁺ (amonio), Pi (fosfato inorgánico), R1F (ribosa-1-fosfato), H₂O₂ (peróxido de hidrógeno), O₂ (oxígeno).

la cristalogénesis [7]. Por otro lado, hay muchas manifestaciones clínicas que evidencian a la HU indirectamente dentro de otras entidades nosológicas, lo cual depende de los órganos o tejidos afectados: cardiopatías [16], nefropatías [17,18], Diabetes Mellitus [19], etc. A la inversa, otras entidades nosológicas pueden ocasionar el SHU dentro de su sintomatología. Además,

la HU puede presentarse como parte de síndromes de origen predominantemente genético, tales como los Síndromes de Lesch-Nyhan [6] y de Kelly-Seegmiller [7,20].

Manejo Fisiológico del AU

El nivel sérico de urato depende en gran parte de: a) la poza

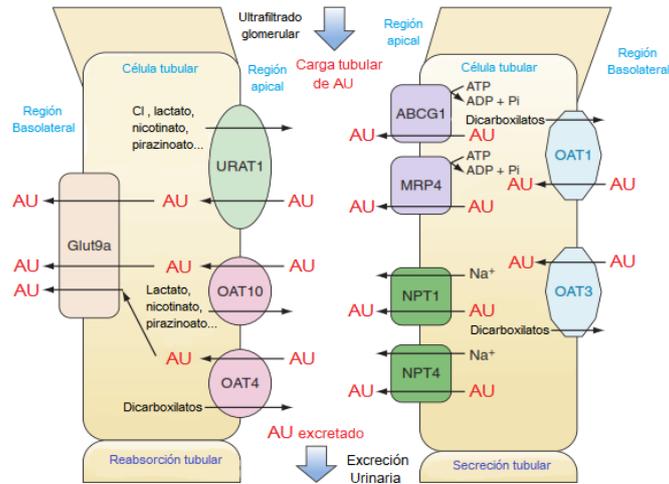


Figura 3 Manejo tubular renal del ácido úrico (AU). Depende de las células epiteliales tubulares de la nefrona y es principalmente regulado por diversos transportadores: ABCG1, Glut9a, MRP4, NPT1, NPT4, OAT1, OAT3, OAT4, OAT10, URAT1. La reabsorción (lado derecho) tiene la función de extraer el AU del ultrafiltrado glomerular; es mediada principalmente por URAT1, OAT4 y OAT10 mediante un mecanismo antiporte con distintos aniones (Cl-, lactato, nicotinato, pirazinoato, dicarboxilatos, etc.). Glut9a extrae el AU de la célula tubular y lo envía a la matriz extracelular de la zona basolateral. Por otra parte, la secreción (lado izquierdo) es llevada a cabo inicialmente por OAT1 y OAT3, los cuales acarrear el AU desde la región basolateral hacia el interior de la célula tubular, mediante un mecanismo simporte acoplado con dicarboxilatos. Finalmente, el AU es llevado al líquido tubular mediante: a) NPT1 y NPT4, los cuales son simportes pasivos acoplados con el sodio (Na⁺), y b) ABCG1 y MRP4, que son lanzaderas activas propulsadas por ATP. Esto explica por qué el incremento de ácidos orgánicos débiles -y otros aniones- aumenta la reabsorción de AU, mientras que la depleción de Na⁺ disminuye su secreción. Conjuntamente, esto explica varios procesos fisiopatológicos relevantes del Síndrome de Hiperuricemia. Esquema basado en el presentado por Keenan Robert T, et al. [5].

de nucleótidos de purina derivados de la síntesis de novo, b) el catabolismo de ácidos nucleicos y c) el incremento en el recambio de purinas [1]. En cuanto a la eliminación del AU, el 70% se realiza mediante la vía renal y el 30% restante es en forma extrarrenal, a través de las secreciones biliares, pancreáticas y gastrointestinales [3]; esta última vía podría aumentar hasta en un 50% en casos de compromiso renal [1,2]. Debido a que tan solo un 5% del AUS se encuentra unido a proteínas, éste se filtra pasivamente por los glomérulos renales, seguido por una reabsorción del 98 al 100% a lo largo del túbulo contorneado proximal (fig. 4); posteriormente, hay una secreción tubular del 50%. Finalmente, se reabsorbe del 40 al 44% del AU, en el túbulo contorneado proximal [15,21]. Basándose en una depuración normal de AU de 9 mL/min, se excreta del 6 al 12% de la cantidad total (7,000 mg/día), lo cual equivale a 600 a 800 mg/día [1].

Etiopatogenia

Diversos factores pueden influir en el nivel de AUS; sin embargo, en base a la clasificación actual (Figura 1), la HU puede tener un origen primario o secundario; independientemente de ello, ésta es causada por dos procesos:

1. Sobreproducción de AU. Incluye aproximadamente el 10% de los casos, y es aquí donde se encuentra la mayoría de las causas primarias relevantes que, en general, tienen un origen genético, tal como sucede en los síndromes de Lesch-Nyhan [6] y de Seegmiller [7].
2. Subexcreción de AU. Abarca el 90% de los casos. Se debe a la disminución de la excreción de AU; es generalmente

dependiente de alteraciones renales [22], además de otras enfermedades no relacionadas directamente con el riñón tales como: alteraciones mieloproliferativas [23], Diabetes Mellitus [24], etc.

Por otra parte, es muy importante aclarar que se ha demostrado recientemente que gran parte de lo que se le ha denominado "sobreproducción" de AU (ver más adelante), tiene un origen extrarrenal, específicamente, por disminución de la excreción intestinal; de hecho, también se le denomina Sobrecarga Renal [25], lo cual no es considerado en la clasificación actual de la HU (Figura 1).

3. Condiciones combinadas. Son una mezcla de procesos de sobreproducción y subexcreción de AU. Característicamente, se observa en las quimioterapias: la sobreproducción de purinas es a causa del efecto de lisis tumoral [26] y la subexcreción de AU se relaciona con su nefrotoxicidad (nefritis intersticial) [27]. Además, los fármacos también pueden desencadenar una microangiopatía trombótica asociada a mesangiólisis, esto se observa en el Síndrome Urémico Hemolítico [28]; algunos de los agentes quimioterapéuticos involucrados son: metotrexato, cisplatino, estreptozocina, y la mitomicina C [29,30]. Por otra parte, la ciclosporina A provoca su efecto hiperuricémico al disminuir la secreción tubular del AU [31].

Cuadros Clínicos Vinculados con el SHU

Basándonos en la clasificación de la HU (Figura 1) y su origen primario o secundario, describimos algunas de las entidades nosológicas más destacadas dentro de este síndrome.

Etiología primaria

Sobreproducción de AU

Se caracterizan por un alta actividad de la vía de 'Síntesis de Novo' de las purinas.

1. Síndrome de Lesch-Nyhan. Es un desorden recesivo ligado a X a causa de mutaciones en el gen HPRT de la HGPRT (del inglés: Hypoxantine guanine phosphoribosyl Transferase). El cuadro clínico tiene dos vertientes; por un lado, una seria afección neurológica: automutilaciones, coreoatetosis, espasticidad y retraso mental; por otro lado, una gran elevación en los niveles séricos uratos, que ocasiona cuadro de Gota severa y nefrolitiasis frecuentes [6], ya que los niveles de excreción de AU son muy altos (15 mg/dL).
2. Síndrome de Kelly-Seegmiller. La sintomatología es semejante a la observada en el síndrome de Lesch-Nyhan, pero en menor magnitud, y generalmente no presentan alteraciones neurológicas; el índice de excreción de AU es menor (11 mg/dL). Esto es debido a que las mutaciones de la HGPRT no son en sitios críticos y permiten que la enzima trabaje parcialmente [7].
3. Hiperactividad de la PRPP Sintetasa. Esta alteración debería ser llamado 'Síndrome de Becker', quien fue el primero en describirlo [32]. Es una alteración ligada a X, donde la PRPP Sintetasa (del inglés: Phosphoribosyl Pyrophosphate) posee una mutación que le provoca una hiperactividad, por lo que produce grandes cantidades de PRPP, el cual participa muy importantemente en la vía de rescate (**Figura 3**). La sintomatología es semejante a la observada en los síndromes previos, pero sin alteraciones neurológicas.

Subexcreción de AU

1. Subexcreción Renal. Aunque se ha observado un fenómeno de antagonismo competitivo entre el AU y otros aniones por los transportadores tubulares de la nefrona, se ha demostrado que en estos pacientes tienen defectos intrínsecos en dichos transportadores, lo cual conlleva a la elevación del AUS en los pacientes. Los transportadores aniónicos de la nefrona más frecuentemente involucrados son el ABCG2, el URAT1 y el GLUT9 [33-35].
2. Subexcreción extrarrenal (sobrecarga renal). Clásicamente se ha asociado a un factor renal directo; sin embargo, se logró demostrar que un 33% de los problemas de sobrecarga de AU no son dependientes del riñón sino del intestino, donde aquél tiene una merma significativa en sus índices de excreción de uratos. Se ha demostrado que el fallo del manejo del AU en la mucosa intestinal es también debido a defectos en los transportadores intrínsecos de aniones, interesantemente, están involucrados los mismos que en la nefronas (**Figura 4**), principalmente el ABCG225 y el URAT1 [36].

Etiología secundaria

Sobreproducción de AU

Muchas de estas enfermedades tienen un origen genético, y en un alto índice se ve afectada la vía de la síntesis de novo;

sin embargo, se les considera secundarias porque la HU es una consecuencia, no una manifestación clínica central.

- 1) Asociadas a alteraciones metabólicas.
 - a. Enfermedad de von Gierke (Glucogenosis tipo I). Es un desorden autosómico recesivo, el cual tiene disfunciones en hígado, riñón e intestino a nivel de la enzima Glucosa-6-Fosfatasa (subtipo Ia) o en el transportador de la glucosa-6-Fosfato (subtipo Ib) [37]. El AUS sérico se eleva debido al exceso de degradación del ADP, el cual entra a las vías bioquímicas para su transformación en AU. El ADP proviene de la necesidad de liberar glucosa-6-fosfato mediante la Glucocinasa, lo cual requiere ATP. Este sustrato no puede utilizarse debido a la ausencia de la función de la Glucosa-6-Fosfatasa, lo que induce que la célula provoque más formación de Glucosa-6-Fosfato y, por ende, más uso de ATP y el aumento de la concentración de ADP, el cual será metabolizado para formar más AU [38]. Por otra parte, la liberación de glucagon para elevar la glicemia ocasiona la formación de AMPc -el cual también proviene del catabolismo del ATP- que, posteriormente, también entrará a las vías de formación de urato [39].

Clínicamente, en los niños se observa: una fascies de muñeco (grasa en las mejillas), extremidades delgadas y abdomen protuberante (a expensas de hepatomegalia consecuente con la acumulación de glucógeno; los riñones también aumentan su tamaño). Además de la HU, hay elevación sérica de los triglicéridos, el colesterol y los fosfolípidos como mecanismo compensador de la glicemia baja.

- b. Enfermedad de Hers (Glucogenosis tipo VI). Trastorno autosómico recesivo ligado a X con deficiencia de la Fosforil Cinasa. Esto provoca hipoglicemia durante el ayuno, la cual se asocia con una cetosis y lactacidemia compensadora que ocasiona una competencia por los transportadores renales (**Figura 4**), causando la elevación del AU [40].
- 2) Exceso de entrada (dieta).
 - a. Ingesta de alcohol. Puede elevar los AUS mediante:
 - i. Bebidas con alto contenido de purinas, especialmente la cerveza [41].
 - ii. Aumento del catabolismo de nucleótidos [42].
 - iii. Inducción de hiperlactacidemia y cetosis [43].
 - iv. Incremento del catabolismo de ATP [44].
 - b. Alimentos ricos en fructosa. Tienen un efecto uricogénico que proviene la formación de fructosa-1-fosfato mediante la activación de la Fosfofructocinasa; también se ve involucrada Adenilato Deaminasa (productora de AMP). El exceso de fructosa-1-fosfato provoca un gran aumento tanto en ADP como AMP, que terminan entrando en las vías de formación de AU (**Figura 3**) [45]. Este efecto toma más relevancia en los pacientes hiperuricémicos, ya que aumenta su riesgo de padecer Gota o urolitiasis.
 - c. Alimentos ricos en purinas. Incluye principalmente a: mariscos, carnes rojas y, especialmente, vísceras; se excluyen los

vegetales de hoja verde [46]. Se aclara que la elevación de AU no depende de aquellos alimentos ricos en proteínas, ya que éstas no se relacionan con la HU.

3) Vinculadas a un incremento del intercambio de ácidos nucleicos.

Se caracterizan por un alto metabolismo del ATP, donde gran parte termina en la formación de inosina, hipoxantina y xantina y, por ende, de AU.

- a. Glucogenosis miogénica. Obviamente, está asociada a enzimas musculares: Enzima Desramificante (Tipo III), Miofosforilsasa (tipo V), Fosfofructocinasa (Tipo VII) [47].
- b. Ejercicio agotador. Es causante de isquemia muscular local, lo que aumenta el catabolismo del ATP y la formación de urato [48]. El Grand Mal (ataques epilépticos) se comporta de forma equivalente.
- c. Isquemia. La isquemia es el factor central que ocasiona la liberación de AU por un mecanismo al del ejercicio excesivo. Primeramente, el tejido continúa exigiendo ATP, el cual se agota y termina degradándose a uratos [49]. En segundo lugar, la degradación del ADP resultante eleva la actividad de la Xantina Oxidasa lo que ocasiona la formación de gran cantidad de radicales libres de oxígeno [50]. En tercer lugar, el estado hipóxico ocasiona que se sobreexplote la vía anaerobia, lo que un aumento en los niveles de lactato; un ejemplo claro de ello se ve en el estrés miocárdico y la producción de lactate [51], el cual competirá con los transportadores iónicos para la excreción de AU.
- d. Síndrome de lisis de tumor. Es ocasionado principalmente por los fármacos usados en las quimioterapias, las cuales provocan una destrucción celular intensa con liberación de nucleótidos de purinas que se eliminarán predominantemente por vía renal e intestinal en forma de AU [9,23].
- e. Otras enfermedades. Existen otras afecciones asociadas a provocar HU por presentar un alto intercambio nucleótidos. Este grupo es variable, pero algunas de las más representativas son: las alteraciones mielo y linfoproliferativas [23,52], las anemias hemolíticas [53], la mononucleosis infecciosa [54], y los carcinomas mamario [55] y gástrico [56].

Subexcreción de AU

Varias alteraciones metabólicas o farmacológicas generan HU al disminuir el 'Índice de Excreción Renal', comúnmente por un antagonismo competitivo.

1. Cetoacidosis diabética. En la Diabetes Mellitus tipo 1 las hiperglicemias entre 200 a 600 mg/dL (14 a 33 mmol/L) evidencian la incapacidad metabólica para usar la glucosa; por lo tanto, la compensación energética proviene de la producción de cuerpos cetónicos (β -hidroxibutirato, acetoacetato, acetona) y lactate [57,58]. Sin embargo, estos metabolitos compiten con el AU para su excreción renal, ya que usan los mismos transportadores aniónicos: OAT, URAT1 y ABCG [59] (**Figura 4**).
2. Fármacos. Son de particular importancia los agentes diuréticos.

- a. Diuréticos. Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, torsemida) compiten con el AU por el receptor NPT4 [60] y MRP4 [61] en los túbulos de la nefrona. Tiazidas. La clorotiazida y la hidroclorotiazida rivalizan por el receptor MRP4 [61]. Por otra parte, el efecto hipovolémico causado por la activación de las bombas de Na^+/Cl^- y $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ por las tiazidas [62] y los diuréticos de asa [63], respectivamente, es un importante inductor de HU a causa del exceso de excreción de estos electrolitos; y se ha demostrado que el efecto hiperuricémico es revertido al aumentar la ingestión de sal [64]. EL efecto hipovolémico de estos diuréticos causa una elevación de la Angiotensina II, con la finalidad de compensar la disminución de la presión arterial mediante vasoconstricción; esto causa un incremento de la FEUA y, en consecuencia, de los niveles de AUS [65]. Al parecer, existe una interacción entre el un transportador NHE3 (sensible al pH ácido) y el URAT1. El NH_3 es un antiporte Na^+/H^+ (reabsorbe Na^+ y secreta H^+); cuando éste acidifica el fluido tubular, ocasiona una mayor actividad de reabsorción de AU mediante el URAT1 [66].
- b. Ácidos orgánicos débiles. El ácido nicotínico compete en el sistema antiporte del AU en los transportadores URAT1 y OAT10 [67]. Por otra parte, los salicilatos (ej. Ácido acetilsalicílico) bloquean al transportador MRP4, y pueden hacer sinergia con los diuréticos ya que éstos también utilizan al MRP4 y NPT1 [61]. Interesantemente, los salicilatos a dosis altas aumentan la excreción de AU; tal vez por la inhibición de URAT1 [68]. La pirazinamida (antituberculosa) tiene un mecanismo de competencia contra el AU semejante [69].
- c. Agentes quimioterapéuticos. La ciclosporina y el tacrólimus disminuyen el índice de filtración glomerular (IFG), lo cual provoca la HU [70].
- d. Toxinas. El plomo es lesivo para las nefronas [71], además de que causa fibrosis perivascular. También se ha observado al berilio como otro agente que afecta la excreción de AU [72].

3) Enfermedad renal.

- a. Insuficiencia renal. En las afecciones crónicas, directamente, el deterioro glomerular provoca una merma en el IFG [30]; indirectamente, el IFG es comprometido más frecuentemente por una hipoperfusión, la cual provocará una pérdida excretora global, no solamente del AU [73].
- b. Deshidratación. La generación de HU guarda mucha relación con el mecanismo antes mencionado en respecto a la falla renal por compromiso cardiaco. En este caso, la hipoperfusión de las nefronas no es debido a una falla de bomba sino a la depleción del volumen circulante.

Condiciones mixtas

Es una combinación de las dos alteraciones fisiopatogénicas base, es decir: sobreproducción y subexcreción de AU. El mecanismo clásico es el de las quimioterapias, el cual se lleva a cabo de la manera siguiente: por un lado, hay una elevación alta de las purinas séricas por el fenómeno de lisis de tumor [26], por otro lado, hay un efecto nefrotóxico, tanto a nivel tubular como intersticial [27], además de microangiopatía trombótica

que frecuentemente se expresa como un síndrome urémico hemolítico [28].

Conclusiones

La fisiopatogenia del SUH puede enumerarse de la forma siguiente:

1. Las causas centrales son: a) sobreproducción, b) subexcreción y c) una combinación de las anteriores.
2. El descubrimiento del fenómeno de Sobrecarga Renal tiene gran relevancia, ya que amplía grandemente la comprensión del SUH, porque adjudica a un componente no renal -específicamente intestinal- el origen de la HU de manera muy significativa (20 a 30% de las etiologías).
3. Desde el punto de vista molecular, las etiologías primarias son las más relevantes, aunque las menos frecuentes.

El metabolismo del AU es complejo, e involucra tanto a procesos moleculares bioquímicos como fisiológicos; por lo tanto, su estudio acucioso tiene gran significado para comprender a profundidad la fisiopatología del SUH.

Referencias

1. Wortmann RL (2005) Disorders of purine and pyrimidine metabolism. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, (eds.) *Harrison's: Principles of internal*. New York: McGraw-Hill, pp: 2308-2813.
2. German DC, Holmes EW (1986) Hyperuricemia and gout. *Med Clin North Am* 70: 419-436.
3. Engelman K, Warts RWE, Klinenberg JR Sjoerdsma A, Seegmiller JE (1964) Clinical, physiological and biochemical studies of a patient with xanthinuria and pheochromocytoma. *Am J Med* 37: 839-861.
4. Cory JG (1997) Purine and pyrimidine nucleotide metabolism. In: Devlin TM (ed.), *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. New York: Wiley-Liss, pp: 488-523.
5. Keenan RT, Nowatzky J, Pillinger MH (2013) Etiology and pathogenesis of Hyperuricemia and Gout. En: Firestein Gary S, et al. (eds.) *Kelley's Textbook of rheumatology*. Philadelphia: Elsevier-Saunders, pp: 1533-1553.
6. Lesch M, Nyhan WL (1964) A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med* 36: 561-570.
7. Seegmiller JE, Rosenbloom, FM, Kelley WN (1967) Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 155: 1682-1684.
8. Roth KS, Windle ML, Descartes M, Kaye E (2017) Genetics of von Gierke Disease (Glycogen-Storage Disease Type I). En: Descartes M, (ed) *Drugs and diseases, pediatrics: Genetics and metabolic disease*. Medscape. pp. 1-8.
9. Kobayashi D, Wofford MM, McLean TW, Lin JJ (2010) Spontaneous tumor lysis syndrome in a child with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 54: 773-775.
10. Maesaka JK, Fishbane S (1998) Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis* 32: 917-933.
11. Luk AJ, Simkin PA (2005) Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care* 11: S435-S442.
12. Grassi D, Ferri L, Desideri G, Di Giosia P, Cheli P, et al. (2013) Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk. *Current Pharmaceutical Design* 19:2432-38.
13. Bieber JD, Terkeltaub RA (2004) Gout: On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 50: 2400-2414.
14. Moffatt BA, Ashihara H (2002) Purine and pyrimidine nucleotide synthesis and metabolism. *Arabidopsis Book*. 1: e0018.
15. Vylet'al P, Kublová M, Kalbáčová M, Hodanová K, Baresová V, et al. (2006) Alterations of uromodulin biology: A common denominator of the genetically heterogeneous FJHN/MCKD syndrome. *Kidney Int* 70: 1155-1169.
16. Pillwein K, Reardon MA, Jayaram HN, Natsumeda Y, Elliott WL, et al. (1988) Insulin regulatory effects on purine- and pyrimidine metabolism in alloxan diabetic rat liver. *Pediatr Padol* 23: 135-144.
17. Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, Jang YH, Choi HS, et al. (2013) Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease. *Am J Renal Physiol* 304: F471-F480.
18. Cameron JS (2006) Uric Acid and renal disease. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic acids* 25: 1055-1064.
19. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Kashyap SR, Hoogwerf BJ (2007) Serum uric acid, mortality and glucose control in patients with Type 2 diabetes mellitus: A PreCIS database study. *Diabet Med* 24: 1369-1374.
20. Dussol B, Ceballos-Picot I, Aral B, Castera V, Philip N, et al. (2004) Kelley-Seegmiller syndrome due to a new variant of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (I136T) encoding gene (HPRT Marseille). *J Inherit Metab Dis* 24: 543-545.
21. Roch-Ramel F, Guisan B, Schild L (1996) Indirect coupling of urate and p-aminohippurate transport to sodium in human brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 270: F61-F68.
22. Terkeltaub R, Tenner AJ, Kozin F, Ginsberg MH (1983) Plasma protein binding by monosodium urate crystals, Analysis by two-dimensional gel electrophoresis. *Arthritis Rheum* 26: 775-783.
23. Hooey MA, Crookston JH, Squires AH (1965) Myeloproliferative disease complicated by megaloblastic anemia and hyperuricemia. *Can Med Assoc J* 93: 935-937.
24. Goldberg LH (1976) Hyperuricemia, diabetes mellitus, and diabetic ketoacidosis. *Pa Med* 79: 40-42.
25. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, et al. (2012) Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun* 3: 764-770.
26. Duff DJ, Haddadin S, Freter C, Papageorgiou C (2013) Gemcitabine and cisplatin-induced tumor lysis syndrome in a patient with gallbladder carcinoma: A case report. *Oncol Lett* 5: 1237-1239.
27. Lameire N (2014) Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J* 7: 1-12.
28. Perazella MA, Moeckel GW (2010) Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* 30: 570-581.
29. Arany I, Safirstein RL (2003) Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 23: 460-464.
30. Jia JB, Lall C, Tirkes T, Gulati R, Lamba R, et al. (2015) Chemotherapy-related complications in the kidneys and collecting system: an imaging perspective. *Insights Imaging* 6: 479-487.

31. Marcén R, Gallego N, Orofino L, Sabater J, Pascual J, et al. (1992) Influence of CyA on renal handling of urate. *Transpl Int* 5: S81-S83.
32. Becker MA, Kostel PJ, Meyer LJ, Seegmiller JE (1973) Purine overproduction in man associated with increased phosphosrybosilpyrophosphate synthetase activity. *Proc Natl Acad Sci* 70: 2749-2752.
33. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, Hwang SJ, Kao WL, et al. (2008) Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Lancet* 372: 1953-1961.
34. Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, et al. (2009) Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 10338-10342.
35. Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, et al. (2010) Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 3: 523-530.
36. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, et al. (2002) Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 417: 447-452.
37. Roth KS, Windle ML, Descartes M, Kaye E (2015) Genetics of Glycogen-storage disease Type I. *eMedicine*.
38. Greene HL, Wilson FA, Hefferan P, Terry AB, Moran JR, et al. (1978) ATP depletion, a possible role in the pathogenesis of hyperuricemia in glycogen storage disease type I. *J Clin Invest* 62: 321-328.
39. Cohen JL, Vinik A, Faller J, Fox IH (1985) Hyperuricemia in glycogen storage disease type I. Contributions by hypoglycemia and hyperglucagonemia to increased urate production. *J Clin Invest* 75: 251-257.
40. Blenda AV, Chosed RJ (2018) Genetics of Glycogen-Storage Disease Type VI. *eMedicine, Drugs & diseases, pediatrics: Genetics and metabolic disease*.
41. Whitehead TP, Clarke CA, Whitfield AG (1978) Biochemical and haematological markers of alcohol intake. *Lancet* 1978 1: 978-981.
42. Faller J, Fox IH (1982) Ethanol-induced hyperuricemia. Evidence of increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med* 307: 1598-1602.
43. Brecher AS, Lethi MD (1996) A hypothesis linking hypoglycemia, hyperuricemia, lactic acidemia, and reduced gluconeogenesis in alcoholics to inactivation of glucose-6-phosphatase activity by acetaldehyde. *Alcohol* 13: 553-557.
44. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S (2005) Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chem Acta* 356: 35-57.
45. Mayes PA (1993) Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 58: 754S-765S.
46. Choi HK, Liu S, Curhan G (2005) 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* 52: 283-289.
47. Lucchiarri S, Fogh I, Prellé A, Parini R, Bresolin N, et al. (2002) Clinical and genetic variability of glycogen storage disease type IIIa: seven novel AGL gene mutations in the Mediterranean area. *J Med Genet* 109: 183-190.
48. Sutton JR, Toews CJ, Ward GR, Fox IH (1980) Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metab* 29: 254-260.
49. Dosman JA, Crawhall JC, Klassen GA (1975) Uric acid kinetic studies in the immediate post-myocardial-infarction period. *Metab* 24: 473-480.
50. Tarlé SA, Davidson BL, Wu VC, Zidar FJ, Seegmiller JE, et al. (1991) Determination of the mutations responsible for the Lesch-Nyhan syndrome in seventeen subjects. *Genomics* 10: 499-501.
51. Kohkhar N (1980) Hyperuricemia and gout in secondary polycythemia due to chronic obstructive pulmonary disease. *J Rheumatol* 7: 114-116.
52. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW (1995) Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 9: 206-212.
53. Jastaniah WA, Pritchard SL, Wu JK, Wadsworth LD (2004) Hyperuricemia and reticulocytopenia in association with autoimmune hemolytic anemia in two Children. *Am Clin Pathol* 122: 849-854.
54. Dylewski JS, Gerson M (1985) Hyperuricemia in patients with infectious mononucleosis. *Can Med Assoc J* 132: 1169-1170.
55. Zigrossi P, Brustia M, Bobbio F, Campanini M (2001) Flare and tumor lysis syndrome with atypical features after letrozole therapy in advanced breast cancer. A case reports. *Ann Ital Med Int* 16: 112-117.
56. Han HS, Park SR, Kim SY, Park YI, Lee JS, et al. (2008) Tumor lysis syndrome after capecitabine plus cisplatin treatment in advanced gastric cancer, *J Clin Oncol* 26: 1006-1008.
57. Ghimire P, Dhmoon AS (2020) Ketoacidosis. *SourceStatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*.
58. Nyenwe EA, Kitabchi AE (2016) The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metab Clin Exp* 65: 507-521.
59. Hall SEH, Wastney ME, Bolton TM, Braaten JT, Berman M (1984) Ketone body kinetics in humans: The effects of insulin-dependent diabetes, obesity, and starvation. *J Lipid Res* 25: 1184-1194.
60. Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, Taniguchi A, Kaneko S, et al. (2010) Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. *J Biol Chem* 285: 35123-35132.
61. El-Sheikh AAK, van der Heubel JJ, Koenderink JB, Russel FGM (2008) Effect of hypouricaemic and hyperuricaemic drugs on the renal urate efflux transporter, multidrug resistance protein. *Br J Pharmacol* 155: 1066-1075.
62. Lingrel JB (1992) Na,K-ATPase: Isoform structure, function, and expression. *J Bioenerg Biomembr* 24: 263-270.
63. Ali SS, Sharma PK, Garg VK, Singh AK, Mondal SC (2012) The target-specific transporter and current status of diuretics as antihypertensive. *Fundam Clin Pharmacol* 26: 175-179.
64. Del Rio A, Rodriguez-Villamil JL (1993) Metabolic effects of strict salt restriction in essential hypertensive patients. *J Intern Med* 233: 409-414.
65. Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Takahashi S, Hada T (2002) Effects of angiotensin II infusion on renal excretion of purine bases and oxypurinol. *Metabolism* 51: 893-895.
66. Hyndman D, Liu S, Miner JN (2016) Urate handling in the human body. *Curr Rheumatol Rep* 18: 34.
67. Scott JT (1991) Drug-induced gout. *Baillieres Clin Rheumatol* 5: 39-60.

68. Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, Fujimura M, Miyazaki H, et al. (2011) Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs. *Nephrol (Carlton)* 16: 156-162.
69. Moriwaki Y, Yamamoto T, Takahashi S, Suda M, Agbedana OE, et al. (1991) Analysis of uric acid transport in renal tubules using benzbromarone and pyrazinamide. *Adv Exp Med Biol* 309: 151-155.
70. Mazzali M, Kim YG, Suga S, Gordon KL, Kang DH, et al. (2001) Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation* 71: 900-905.
71. Morgan JM, Hartley MW, Miller RE (1966) Nephropathy in chronic lead poisoning. *Arch Intern Med* 118: 17-29.
72. Kelley WN, Greene ML, Rosenbloom FM, Henderson JF, Seegmiller JE (1969) Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. *Ann Intern Med* 70: 155-206.
73. Davidson BL, Pashmforoush M, Kelley WN, Palella TD (1988) Genetic basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in a patient with the Lesch-Nyhan syndrome (HPRT^{flint}). *Gene* 63: 331-336.