

## Utilidad de muestras de orina espontánea para el control del tratamiento con uricosúricos

Fernando Pérez Ruiz, Marcelo Calabozo Raluy, Ana Herrero Beites<sup>a</sup>, Javier Duruelo, Ana Ruibal y Gorka García Erauskin<sup>b</sup>

Sección de Reumatología. Hospital de Cruces. <sup>a</sup>Servicio de Rehabilitación. Hospital de Górliz. <sup>b</sup>Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

**Objetivo:** Estudio abierto y prospectivo en 15 pacientes con gota para valorar la utilidad de las muestras de sangre y orina espontánea para el seguimiento de la eficacia y seguridad del tratamiento con uricosúricos.

**Métodos:** Todos los pacientes eran hipoexcretores de ácido úrico, no presentaban tofos y carecían de antecedentes de litiasis renal. Se realizó un estudio basal con orina de 24 h (aclaramiento de creatinina, aclaramiento de ácido úrico, excreción fraccionada de ácido úrico y reabsorción tubular de fosfato) y otro con orina espontánea (excreción fraccionada de ácido úrico y reabsorción tubular de fosfato). Posteriormente, se monitorizaron la excreción fraccionada de ácido úrico, la reabsorción tubular de fosfato, el pH, la densidad y el sedimento urinarios tras la administración de 100 mg de benzydaronona los días 2, 4, 11, 18 y 25 de tratamiento.

**Resultados:** La reducción de ácido úrico en plasma obtuvo su máximo valor el día 11 de tratamiento y la excreción fraccionada de ácido úrico entre los días 4 y 11 de tratamiento. La reabsorción tubular de fosfato no presentó variaciones durante el seguimiento. Tres pacientes presentaron alteración del sedimento urinario sin síntomas. Este grupo tenía mayor concentración de ácido úrico y creatinina en orina, así como mayor densidad urinaria, indicando una concentración de la orina secundaria a escaso volumen de diuresis.

**Conclusiones:** Los parámetros que aportan las muestras de orina espontánea permiten un adecuado seguimiento de la eficacia y la seguridad del tratamiento con uricosúricos, evitando el inconveniente de la recogida de muestras de orina de 24 h.

**Palabras clave:** Gota. Fármacos uricosúricos. Hipouricemiantes.

### Utility of urine spot samples for the follow-up of uricosuric therapy

**Aim:** Prospective, open study of 15 male patients with chronic gout in order to evaluate the values of midmorning spot serum and urine samples for the follow-up of efficacy and safety of uricosuric therapy.

**Methods:** All the patients showed renal underexcretion of urate, no tophi and had no history of renal colic. An initial evaluation using 24-hour urine samples was made (including clearance of creatinine, clearance of urate, fractional excretion of urate and tubular resorption of phosphate) along with other study using midmorning spot serum and urine samples. Then, after administration of benzydaronone 100 mg/day in single morning dose PO, fractional excretion of urate, tubular resorption of urate, urinary pH, density and sediment were monitored during follow-up at 2, 4, 11, 18 and 25 days of therapy.

**Results:** Reduction of serum urate was maximal at day 11 of follow-up, and also maximal enhancement of fractional excretion of urate was observed between days 4 and 11. Renal tubular resorption of phosphate showed no changes. Three patients showed altered urine sediment without presenting any symptom. These patients showed higher levels of urinary uric acid, creatinine and density, thus indicating concentration of urine due to low urinary output.

**Conclusion:** Spot midmorning urinary samples may be useful for the follow-up of uricosuric therapy, and avoid the difficulty of 24-hour urine samples management.

**Key words:** Gout. Uricosuric drugs. Gout suppressants.

Correspondencia: Dr. F. Pérez Ruiz.  
Sección de Reumatología. Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.  
Correo electrónico: fperez@hcr. osakidetza.net

Manuscrito recibido el 28-8-2000 y aceptado el 22-1-2001.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 57-61

### Introducción

El tratamiento con fármacos uricosúricos para el control de la hiperuricemia en pacientes con gota crónica ha demostrado su eficacia en diversos estu-

dios, tanto en pacientes con función renal intacta<sup>1</sup> como en aquellos con insuficiencia renal moderada<sup>2</sup>. Asimismo, son fármacos eficaces para el control de la hiperuricemia inducida por fármacos diuréticos o ciclosporina A<sup>2,3</sup>.

Las muestras de orina de 24 h son muy útiles para la clasificación de los pacientes con gota según el manejo renal de ácido úrico, así como para el seguimiento de la eficacia del tratamiento hipouricemiente en pacientes tratados con uricosúricos, ya que permite monitorizar parámetros tales como la uricuria, el aclaramiento de ácido úrico y el aclaramiento de creatinina<sup>4,5</sup>. Los parámetros que pueden calcularse mediante muestras de orina espontánea, como la excreción de ácido úrico por volumen de filtrado glomerular<sup>6</sup> o la excreción fraccionada de ácido úrico, son menos útiles<sup>7</sup>, fundamentalmente porque dependen del rango de función renal<sup>5</sup>. Así, los pacientes con menor función renal presentarán índices altos de excreción, pudiendo ser considerados falsamente hiperproductores<sup>5</sup>.

Sin embargo, las muestras de orina espontánea podrían ser muy útiles para el seguimiento de los pacientes tratados con fármacos uricosúricos, mediante el seguimiento de parámetros tales como la concentración urinaria y la excreción fraccionada de ácido úrico, el sedimento urinario, la densidad de la orina y el pH urinario. La concentración de ácido úrico y el pH urinario son los factores más importantes implicados en la litiasis renal por ácido úrico<sup>8</sup>. De esta forma, se evitaría la compleja recogida de muestras de orina de 24 h. En el momento actual no se dispone de estudios que avalen la utilidad de estas muestras de orina espontánea para el seguimiento de pacientes tratados con fármacos uricosúricos.

## Pacientes y método

Hemos estudiado la utilidad de las muestras de orina espontánea en 15 pacientes con gota crónica. Se incluyeron 15 pacientes consecutivos, todos ellos varones, con hipoexcreción de ácido úrico definida como un aclaramiento de ácido úrico inferior a 6 ml/min, que aceptaron someterse a extracciones seriadas de muestras de sangre. No se incluyó a pacientes con tofos ni con antecedentes de litiasis renal posible o confirmada. El diagnóstico de gota se realizó en todos ellos mediante la observación de cristales de ácido úrico en las muestras de líquido sinovial.

Inicialmente, se realizó un estudio de la excreción de ácido úrico mediante una muestra de orina de 24 h (en la que se determinaron volumen de orina, concentraciones de ácido úrico, creatinina y fosfato) y muestras de sangre en las que también se determinaron las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, fosfato y creatinina. Se calcularon los siguientes parámetros: uricuria, aclaramiento de

ácido úrico, excreción fraccionada de ácido úrico, reabsorción tubular de fosfato y aclaramiento de creatinina. Asimismo se realizó un estudio de sedimento urinario para descartar la presencia de alteraciones del sedimento urinario o cristales de ácido úrico u oxalato cálcico previamente al ensayo. Posteriormente, se realizó un segundo estudio basal mediante una muestra de orina espontánea, calculándose la excreción fraccionada de ácido úrico y reabsorción tubular de fosfato, así como un estudio elemental de orina que incluye sedimento, densidad y pH urinarios.

A continuación se administró una dosis de 100 mg de benzydaron por vía oral en dosis única matutina. A ningún paciente se le administraron bicarbonato de sodio o citrato potásico para alcalinizar la orina. Se recogieron muestras de orina espontánea de segunda micción de la mañana los días 2, 4, 11, 18 y 25 del tratamiento, realizándose determinaciones de densidad y de pH urinarios, estudio del sedimento urinario y determinación de las concentraciones de ácido úrico, creatinina y fosfato en la orina. Simultáneamente, se obtenían muestras de sangre, en las que se determinaron las concentraciones de ácido úrico, creatinina y fosfato.

El cálculo de la excreción fraccionada de ácido úrico, expresada en porcentaje, se realizó con la siguiente fórmula:

$$E_{ur} = (U_{ur} \times P_{cr}) / (U_{cr} \times P_{ur}) \times 100$$

donde  $U_{ur}$  es la concentración urinaria de ácido úrico,  $P_{cr}$  la concentración plasmática de creatinina,  $U_{cr}$  la concentración urinaria de creatinina y  $P_{ur}$  la concentración plasmática de ácido úrico. Como parámetro de control se determinó la reabsorción tubular de fosfato, expresada como porcentaje, cuyo cálculo se realizó con la siguiente fórmula:

$$RTP = [1 - (U_p \times P_{cr}) / (U_{cr} \times P_p)] \times 100$$

donde  $U_p$  es la concentración urinaria de fosfato y  $P_p$  es la concentración plasmática de fosfato.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante un programa informático (EPI Info versión 6.04, CDC, Atlanta).

## Resultados

Los 15 pacientes estudiados eran varones, con una edad media de  $55,4 \pm 12,2$  años (rango 32-75), con un tiempo de evolución de clínica de gota de  $9,26 \pm 4,80$  años (rango 3-16 años). El  $P_{ur}$  fue de  $9,23 \pm 1,05$  mg/dl. El aclaramiento de creatinina (Ccr) medio era de  $100 \pm 38$  ml/min (rango 42-169 ml/min), con 5 pacientes con Ccr menor de 60 ml/min y la RTP basal era del  $79 \pm 9\%$ .

**TABLA 1. Resultados del tratamiento con benziodarona (100 mg/día)**

Variables	Seguimiento (días)							P	P
	Basal <sup>a</sup>	0	2	4	11 <sup>b</sup>	18	25		
Pur (mg/dl)	9,2 ± 1	9,3 ± 1,2	5,9 ± 2,6	4,2 ± 1,9	3,5 ± 0,9	3,9 ± 0,7	4,2 ± 1	NS	< 0,01
Uur (mg/dl)	27,9 ± 13,5	30,7 ± 10,3	48,1 ± 18,2	58,3 ± 22,5	58 ± 18,1	53,6 ± 25,6	45,1 ± 25,2	NS	< 0,01
Efur (%)	4 ± 0,9	4 ± 1,4	9,6 ± 4	15,8 ± 6,1	18,6 ± 4,8	15,2 ± 5,7	13,7 ± 5,1	NS	< 0,01
RTP (%)	79 ± 9	82 ± 9	79 ± 11	76 ± 12	79 ± 10	77 ± 10	79 ± 11	NS	NS

<sup>a</sup>El análisis basal se realiza con orina de 24 h, el resto de días los resultados son los obtenidos mediante las muestras de orina espontánea. Pur: concentración plasmática de ácido úrico; Uur: concentración urinaria de ácido úrico; Efur: excreción fraccionada de ácido úrico; RTP: reabsorción tubular de fosfatos. <sup>b</sup>Día en el que el tratamiento consiguió su máxima eficacia.

Los valores de *Pur*, *Uur*, *RTP* y *Efur* fueron similares en el estudio basal, realizado con recogida de orina de 24 h y el previo al tratamiento (día 0), según puede observarse en la tabla 1.

La reducción de la concentración de ácido úrico plasmático ya fue significativa en el primer control (día 2) al observarse un descenso desde 9,31 a 5,90 mg/dl, siendo máximo el día 11 de tratamiento (fig. 1). La reducción máxima de ácido úrico plasmático llegó a ser de 5,73 mg/dl, es decir, del 53% respecto a la basal. La reducción de la uricemia fue menor en pacientes con insuficiencia renal que en pacientes con función renal normal, pero estas diferencias no llegaron a ser significativas estadísticamente (4,78 ± 2,27 frente a 6,19 ± 1,42 mg/dl; p = 0,161).

El incremento de la *Efur* se pudo observar, asimismo, a partir del primer control (día 2), como se puede apreciar en la tabla 1, siendo máxima también entre los controles de los días 4 y 11 (fig. 1), con un incremento máximo de 14,59 desde 4,03 a 18,62, es decir, un 36,2% sobre la basal.

La RTP no se modificó durante el estudio significativamente en ninguno de los controles (tabla 1), manteniéndose cercana al 80%.

Ningún paciente presentó efectos adversos por la medicación, si bien 3 pacientes tuvieron alteraciones del sedimento entre los días 11 y 18 de seguimiento: dos de ellos hematuria microscópica y uno cristales de ácido úrico en el sedimento, sin otras alteraciones. El estudio de los parámetros de seguimiento (tabla 2) de estos 3 pacientes demostró que tenían densidad de orina, concentración de ácido úrico y concentración de creatinina más elevadas que las de los pacientes que no presentaron alteración del sedimento. Sin embargo, la relación entre ácido úrico y creatinina en orina no difería entre los grupos. Los pacientes con y sin alteración del sedimento no presentaban diferencias en cuanto a función renal inicial (RTP o Ccr) ni en el incremento de la excreción fraccionada con el tratamiento. El aumento de la ingesta hídrica hizo desaparecer las diferencias en estos parámetros.

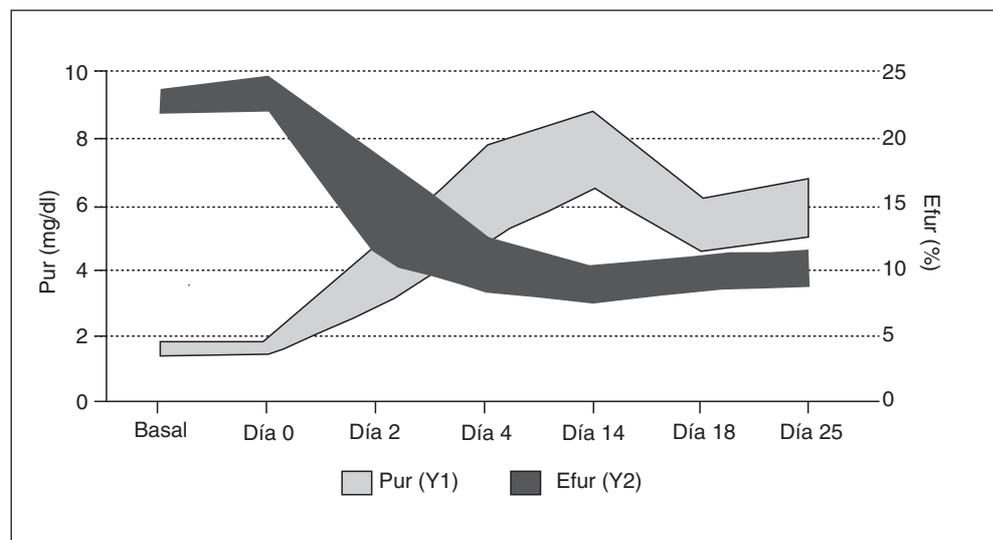


Figura 1. Efecto de la benziodarona sobre el ácido úrico en plasma (*Pur*) y la excreción fraccionada (*Efur*). Las áreas expresan la media con los intervalos de confianza del 95%.

**TABLA 2. Diferencia de parámetros en el día 18 entre pacientes con y sin alteración del sedimento urinario**

	Sin alteración del sedimento (n = 12)	Con alteración del sedimento (n = 3)	p
Uur (mg/dl)	48 ± 17	74 ± 29	0,034
Ucr (mg/dl)	103 ± 41	182 ± 48	0,001
Uur/Ucr	0,48 ± 0,08	0,40 ± 0,09	NS
Densidad	1.016 ± 4	1.022 ± 3	0,043

Uur: concentración urinaria de ácido úrico; Ucr: concentración urinaria de creatinina; NS: no significativa.

## Discusión

El tratamiento hipouricemiante con uricosúricos puede ser considerado complejo por los clínicos y los pacientes al requerir realizar colecciones de muestras de orina de 24 h. Además, el riesgo de inducir litiasis en la vía urinaria por el aumento de la excreción de ácido úrico puede limitar aún más la prescripción de uricosúricos.

Aunque algunos autores como Simkin<sup>6</sup> han preconizado el empleo de las muestras de orina espontánea de segunda micción matinal para la clasificación etiopatogénica de los pacientes con gota, varios estudios<sup>5,7</sup> han demostrado que son poco útiles para la clasificación inicial de los pacientes. Inicialmente se pensó que esta escasa correlación entre índices ácido úrico/creatinina en orina podía deberse a un ritmo circadiano de la excreción del ácido úrico<sup>7</sup>. La explicación real de este hecho es que el grado de filtración glomerular influye en la excreción urinaria de creatinina más que en la de ácido úrico, ya que las nefronas compensan la menor carga con una mayor excreción. Por lo tanto, los individuos con altos volúmenes de filtración glomerular tienden a presentar índices bajos y a ser clasificados como falsos hiporexcretos, mientras que los pacientes con bajo filtrado glomerular tienden a presentar índices altos, pudiendo ser clasificados como falsos hiperproductores<sup>5</sup>. Así, estos índices han caído en desuso en la práctica clínica.

Sin embargo, las muestras de orina espontánea aportarían parámetros que miden eficacia de la acción renal del uricosúrico<sup>4</sup>, como es la excreción fraccionada de ácido úrico, así como la seguridad mediante el control del sedimento urinario durante el seguimiento, facilitando el mismo. Además, las muestras de orina espontánea permiten seguir aquellos parámetros que se han relacionado directamente con el riesgo de litiasis por ácido úrico, como son la concentración urinaria de úrico y el pH urinario<sup>8</sup>.

La excreción fraccionada de ácido úrico indica el porcentaje de éste que se excreta respecto a la cantidad (carga) filtrada en los glomérulos renales. La excreción fraccionada de ácido úrico, como ocurre

con los índices ácido úrico/creatinina en orina o la excreción por volumen de filtrado glomerular, es alta en pacientes con normoexcreción de urato, pero también en pacientes con reducción del filtrado glomerular, por lo que no es útil para clasificar a los pacientes con gota previamente al tratamiento<sup>4</sup>. Sin embargo, la Efur se eleva cuando se trata a los pacientes con uricosúricos, independientemente de su función renal<sup>2</sup>, por lo que podría ser útil, si no como parámetro de clasificación, sí para el seguimiento clínico.

Seleccionamos a pacientes sin tofos por el hecho de que algunos autores recomiendan no emplear uricosúricos en estos pacientes, afirmación de la cual disentimos abiertamente en la práctica clínica<sup>1,2,9</sup>, por lo que esta selección fue más académica que clínica.

La reducción de la uricemia alcanzó niveles estables entre la primera y la segunda semanas de tratamiento, con un valor superior al 50% de la basal. Aunque los pacientes con insuficiencia renal presentaron una menor reducción de los valores de ácido úrico en plasma, esta diferencia no fue significativa, probablemente por el escaso número de casos estudiados. De la misma manera, la Efur se elevó a su máximo valor durante el control del día 11, con una reducción hacia el final del mes de tratamiento. Los parámetros de eficacia del tratamiento, como son la reducción de la uricemia y la excreción fraccionada, siguieron un curso paralelo, lo que indica que la reducción de la uricemia se debe a la pérdida renal de ácido úrico inducida por el fármaco.

En cuanto a la seguridad, los 3 pacientes en los que se observaron alteraciones del sedimento urinario presentaron una mayor concentración de ácido úrico en la orina, sin que su excreción fraccionada de ácido úrico o el cociente ácido úrico/creatinina fueran mayores. Esto indica que la concentración más elevada de ácido úrico en orina puede deberse a una concentración urinaria por reducción del volumen de diuresis. De tal forma, la densidad de orina y la concentración de creatinina más elevadas en estos pacientes apoyan el hecho de una concentración de la orina. Además, el aumento de la ingesta hídrica en los pacientes con alteraciones del sedimento normalizó las diferencias entre los grupos. Por otra parte, la ausencia de cambios en la RTP indica que las diferencias en la determinación de las concentraciones de ácido úrico o creatinina no se debían a alteraciones en la manipulación de las muestras. Por todo ello, podemos deducir que las alteraciones del sedimento en estos pacientes probablemente se produjeron por la conjunción de una menor ingesta hídrica para obtener un volumen de orina adecuado que permita la disolución del ácido úrico durante el período de máxima pérdida renal inducida por el fármaco.

En conclusión, el presente estudio demuestra la utilidad de las muestras de orina espontánea para monitorizar los parámetros de eficacia (uricemia y excreción fraccionada de ácido úrico) y seguridad (sedimento, pH urinario y concentración urinaria de ácido úrico y creatinina) durante el seguimiento de los pacientes tratados con uricosúricos. Esto facilita los controles de análisis, al obviar la necesidad de recoger y manipular muestras de orina de 24 h. En este estudio, el período de máxima excreción de ácido úrico se produjo entre la primera y segunda semana de tratamiento, período en el que se observaron alteraciones del sedimento asociadas a una mayor concentración de la orina. Esto hace recomendable insistir a los pacientes sobre la necesidad de una ingesta hídrica adecuada especialmente durante el período inicial del tratamiento.

### Agradecimientos

Los autores agradecen su colaboración a Rosario López de Santamaría por su planificación y asistencia administrativa, a Inmaculada Iriondo por su colaboración en la extracción de muestras de sangre en Consultas Externas y a los Dres. Jesús Morán, jefe de la unidad de investigación, y Alberto Alonso Ruiz, jefe de la sección de reumatología, por su apoyo.

### Bibliografía

1. Pérez Ruiz F, Alonso Ruiz A, Calabozo M, Herrero Beites A, García Erauskin G, Ruiz Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Reum Dis* 1998; 57: 545-9.
2. Pérez Ruiz F, Calabozo M, Fernández López MJ, Herrero Beites A, Ruiz Lucea E, García Erauskin G et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheum* 1999; 5: 49-55.
3. Pérez Ruiz F, Gómez Ullate P, Calabozo M, García Erauskin G, Herrero A, Duruelo J. Eficacia del tratamiento hipouricemiantes en una cohorte de pacientes con trasplante renal (resumen). *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 174.
4. Pérez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Alonso Ruiz A. Tratamiento de la gota crónica. Una nueva aproximación a un antiguo problema. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 21-5.
5. Pérez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Herrero Beites A, Ruiz Lucea E, Alonso Ruiz A. Análisis de los métodos para clasificar la gota según la excreción renal del ácido úrico. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 335-9.
6. Simkin PA, Hoover PL, Paxon CS, Wilson WF. Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmorning serum and urine samples. *Ann Intern Med* 1979; 91: 44-7.
7. Wortmann RL, Fox IH. Limited value of uric acid to creatinine ratios in estimating uric acid excretion. *Ann Intern Med* 1980; 93: 822-5.
8. Pak CY, Britton F, Peterson R, Ward D, Northcutt C et al. Ambulatory evaluation of nephrolithiasis. Classification, clinical presentation and diagnostic criteria. *Am J Med* 1980; 69: 19-27.
9. Pérez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Alonso Ruiz A, Ruiz Lucea E, Herrero Beites A. Tratamiento con uricosúrico de la gota tófica crónica. *Rheuma* 1999; 2: 37-40.