

ORIGINALES BREVES

Variación estacional de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico y su posible implicación en la clínica

J. Murciano Revert, J.J. Martínez-Lahuerta y L. Aleixandre Porcar

Centro de Atención Primaria Pintor Stolz. Valencia.

Objetivo. Determinar si el ácido úrico plasmático de los pacientes adscritos a un CAP presenta variaciones según la estación meteorológica.

Diseño. Estudio descriptivo, con 2 cortes transversales, uno en invierno y otro en verano.

Emplazamiento. Zona básica ubicada en la periferia de Valencia.

Pacientes. Seleccionados aleatoriamente de entre todos los historiados mayores de 18 años. Fueron citados en enero-febrero y julio-agosto de 1999. El cálculo del tamaño muestral se realizó para datos apareados con un error alfa del 0,05 y beta del 20%. La diferencia en la uricemia considerada de interés se estableció en 0,4 mg/dl. La variabilidad se dedujo de una minimuestra de 17 casos obteniendo una muestra de 72 pacientes. Se registró: sexo, edad, IMC, recuento, glucemia, colesterol total, cHDL, cLDL, ácido úrico y triglicéridos. Los datos meteorológicos fueron solicitados al Centro Meteorológico de Valencia.

Mediciones y resultados principales. La temperatura (12,8 frente a 25,8 °C), insolación (9,9 h/día frente a 5,9) y humedad relativa (67,1 frente a 61,4%) fueron superiores en verano. No hubo diferencias en la presión atmosférica media (760,1 mmHg frente a 760,7). Completaron el estudio 75 pacientes, con una edad media de 63 años. El ácido úrico medio es superior en verano: 5,64 mg/dl (IC del 95%, 5,29-5,99) frente a 5,23 mg/dl en invierno (IC del 95%, 4,92-5,56). No encontramos diferencias significativas en IMC, hematíes, hematocrito, glucemia, colesterol total y fracciones y triglicéridos.

Conclusión. Se ha observado una variación estacional de las concentraciones plasmáticas de ácido úrico en la muestra estudiada.

Palabras clave: Ácido úrico; Estación meteorológica; Hiperuricemia.

SEASONAL VARIATION IN PLASMA CONCENTRATIONS IN URIC ACID AND ITS IMPLICATIONS FOR THE CLINICAL PROFILE

Objective. To determine whether uric acid in plasma of patients registered at a PCC varies with the season.

Design. Descriptive study, with two transversal cuts, one in winter and one in summer.

Setting. Health district on the outskirts of Valencia.

Patients. Selected at random from all patients over 18 with medical records, with appointments in January-February and July-August 1999. Sample size was calculated for paired data with an alpha error of 0.05 and beta error of 20%. The pertinent level of uraemia was set at 0.4 mg/dl. Variability was deduced from a mini-sample of 17 cases in a sample of 72 patients. The following were recorded: sex, age, BMI, blood count, glucaemia, total cholesterol, HDL-c, LDL-c, uric acid and triglycerides. Meteorological data were supplied by the Valencia Weather Centre.

Measurements and main results. Temperature (12.8 °C versus 25.8 °C), sun (9.9 hours a day versus 5.9) and relative humidity (67.1% versus 61.4%) were greater in summer than in winter. There were no differences in mean atmospheric pressure (760.1 mmHg versus 760.7). 75 patients with a mean age of 63 finished the study. Mean uric acid was higher in summer at 5.64 mg/dl (95% CI, 5.29-5.99) than in winter at 5.23 mg/dl (CI, 4.92-5.56). We found no significant differences in the BMI, red corpuscles, haematocrits, glucaemia, total or divided cholesterol, or triglycerides.

Conclusion. Seasonal variation in the plasma concentration of uric acid was found in the sample studied.

(*Aten Primaria* 2000; 26: 468-471)

Correspondencia: Dr. José Murciano Revert.
CAP Pintor Stolz. C/ Pintor Stolz, 35. 46018 Valencia.
Correo electrónico: cspstolzmg@meditex.es

Manuscrito aceptado para su publicación el 10-IV-2000.

Introducción

El ácido úrico es el catabolito final de las purinas endógenas y exógenas (dieta) en el ser humano y en algunos primates. Sin embargo, éstos, al poseer uricasa (enzima que transforma el ácido úrico en alantoína que es más soluble) presentan concentraciones menores de ácido úrico y no padecen gota¹.

La precipitación del ácido úrico en forma de cristales de urato monosódico requiere que se sobrepase la concentración de saturación en los líquidos extracelulares (límite de solubilidad, 6,8 mg/dl), que coincide con la que clínica y epidemiológicamente (2 desviaciones estándar por encima de la media) se considera de hiperuricemia (7 mg/dl)².

Entre las manifestaciones clínicas que puede provocar dicha sobresaturación, podemos citar la artritis gotosa, la gota tofácea, la nefropatía gotosa y la litiasis úrica, mientras que el hallazgo de concentraciones elevadas de ácido úrico sérico en ausencia de gota o insuficiencia renal se denomina hiperuricemia asintomática y no precisa tratamiento alguno^{3,4}.

La duración y la magnitud de la hiperuricemia (que se da con mayor frecuencia en varones) están directamente relacionadas con la probabilidad del desarrollo posterior de artritis gotosa o urolitiasis, siendo así mismo ambas patologías más frecuentes en los varones⁵.

El objetivo del presente trabajo es determinar si las concentraciones plasmáticas de ácido úrico presentan variaciones en función de los parámetros meteorológicos.

Sujetos y métodos

Durante 1999 se realizó un estudio de carácter observacional, descriptivo y prospectivo con 2 cortes transversales, uno en

invierno y otro en verano, en un grupo de pacientes de un centro de salud urbano. Para ello se realizó un muestreo aleatorio entre los pacientes mayores de 18 años historiados en el centro, que en el momento del estudio eran 8.324. En la selección de la muestra, se descartaron los pacientes fumadores, así como los que tomaban medicamentos que pudiesen modificar las concentraciones de ácido úrico como diuréticos (causa identificable más común de hiperuricemia), alopurinol, uricosúricos, ácido acetilsalicílico, ácido nicotínico, etambutol, ciclosporina y pirazinamida. También se excluyeron aquellos con enfermedades que cursan con hiperuricemia, como hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismo, neoplasias y/o metástasis, alcoholismo e insuficiencia renal crónica. El tamaño de la muestra se calculó para encontrar diferencias entre medias de muestras apareadas con un error alfa y beta del 5 y 20%, respectivamente. La diferencia en la concentración de ácido úrico de interés clínico se estableció en 0,4 mg/dl, porque este valor representa aproximadamente el 10% del valor medio dado por nuestro laboratorio de referencia (2,4-6,4 mg/dl; media, 4,4 mg/dl), siendo su 10% igual a 0,44, valor que redondeamos a 0,4.

La variancia se obtuvo de una muestra previa de 17 pacientes, siendo de 1,21. El número mínimo de pacientes resultante fue 72, que se incrementó en un 20% por las pérdidas previsibles, obteniéndose una muestra definitiva de 86 pacientes. Los pacientes fueron citados telefónicamente y cuando fue necesario por carecer de teléfono o no poder ser localizados, por correo, lo que sucedió en 3 ocasiones. Los pacientes acudieron al centro de salud durante los meses de enero y febrero y julio y agosto de 1999. Se registró sexo y edad, peso y talla, índice de masa corporal (IMC) y se practicó un análisis de sangre tras 12 horas de ayuno que incluyó: recuento, glucemia, colesterol total, cHDL, cLDL y ácido úrico. La muestra se extrajo a la misma hora del día y con una temperatura en la sala de extracciones de 22 °C. El ácido úrico se determinó con el método de la uricasa en el laboratorio del centro de especialidades de referencia.

Los datos relativos a temperatura, humedad ambiental, insolación y presión atmosférica se solicitaron al Instituto Nacional de Meteorología, a través de su Centro Meteorológico Territorial de Valencia. Sobre los pacientes que completaron el estudio ($n = 75$), y para comparar las medias de los factores estudiados, se aplicó el test paramétrico de la t de Student para datos apareados, tras comprobar en la muestra las condiciones de aplicabilidad del mismo. Los resultados cuantitativos se expresan en forma de media aritmética y su intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Para el tratamiento estadístico de los datos obtenidos se utilizó el programa informático SPSS versión 6.0.

TABLA 1. Valores medios de los parámetros atmosféricos en las dos estaciones estudiadas

Estación	Temperatura (°C)	Insolación (h)	Humedad relativa (%)	Presión atmosférica (mmHg)
Invierno	12,8	5,9	61,4	760,1
Verano	25,8	9,9	67,1	760,7

TABLA 2. Valores medios en las 2 estaciones estudiadas con sus intervalos de confianza del 95% y nivel de significación estadística de los diversos parámetros estudiados

Parámetro	Invierno	Verano	P
IMC (kg/m ²)	29,2 (26,9-31,4)	28,8 (26,5-31,2)	0,061
Hematíes/ μ l $\times 10^3$	4.930 (4.542-5.319)	4.853 (4.545-5.020)	0,428
Glucemia (mg/dl)	92 (86,4-97,2)	91 (86,4-96,6)	0,902
Ácido úrico (mg/dl)	5,23 (4,92-5,56)	5,64 (5,29-5,99)	0,006*
Hematocrito (%)	42,2 (41,3-43,1)	41,7 (40,9-42,6)	0,243
Colesterol total (mg/dl)	233,4 (224-243)	231,2 (222-240)	0,574
cHDL (mg/dl)	56,3 (53,26-59,42)	55,1 (50,64-59,32)	0,583
cLDL (mg/dl)	151,6 (138,82-164,44)	143,7 (131,26-156,25)	0,119
Triglicéridos (mg/dl)	121 (111-131)	123 (109-139)	0,441

*Significativos al 95%.

Resultados

Los datos referentes a las medias de temperatura, humedad relativa e insolación media y presión atmosférica en invierno y verano se detallan en la tabla 1.

La temperatura, horas de insolación y humedad relativa fueron más altas en verano, no habiendo prácticamente diferencias en la presión atmosférica media entre invierno y verano. De los pacientes que completaron el estudio ($n = 75$), 29 eran varones (39%) y 46 mujeres (61%), con una edad media de 63 años (IC del 95%, 61,1-65,4), 61,6 para los varones (IC del 95%, 57,5-65,7) y 64,2 para las mujeres (IC del 95%, 61,7-66,8).

El ácido úrico medio fue en invierno de 5,23 mg/dl (IC del 95%, 4,92-5,56), 5,81 para los varones (IC del 95%, 5,34-6,28) y de 4,87 (IC del 95%, 4,46-5,29) para las mujeres. En verano la uricemia media global fue de 5,64 mg/dl (IC del 95%, 5,29-5,99), 6,29 mg/dl para los varones (IC del 95%, 5,82-6,77) y 5,22 (IC del 95%, 4,77-5,68) para las mujeres.

El número de pacientes con ácido úrico mayor de 7 mg/dl en invierno fue de 8, correspondiendo a 4 varones y a 4 mujeres, mientras que su número en verano fue de 12 (un 50% más), de los que 8 fueron varones y 4 mujeres, es decir, que el número de

pacientes varones con uricemia por encima del umbral de precipitación se duplicó en la época estival, mientras que el de mujeres fue el mismo. En el resto de parámetros estudiados: IMC, hematíes, hematocrito, glucemia, colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas. En la tabla 2 se resumen los valores medios en ambas estaciones de los parámetros estudiados. Cabe destacar que el hematocrito fue ligeramente superior en invierno, 42,2 (IC del 95%, 41,3-43,1), frente a 41,7 (IC del 95%, 40,9-42,6), contra lo que en principio cabría esperar por el hecho de que en verano se produjese una hemoconcentración por deshidratación relativa.

Discusión

La prevalencia de hiperuricemia en la población general española es elevada (2-13% en una población adulta ambulatoria) y, aunque similar a la de otros países⁶, es mucho más frecuente en varones que en mujeres premenopáusicas (proporción de 8-9 a 1)², tendiendo a disminuir esta diferencia después de la menopausia. Posiblemente esto sea debido al efecto uricosúrico de los estrógenos. Por tanto, las manifestaciones clínicas derivadas de la hiperuricemia son

más frecuentes en los varones, ya se trate de urolitiasis, artritis y nefropatía gotosa o de tofos. En el presente estudio, con 46 mujeres de edad media 64,2 años, es decir en la posmenopausia, observamos que el porcentaje de pacientes con hiperuricemia es en invierno del 10,7%, mientras que en verano aumenta al 16%, debido exclusivamente al mayor número de varones con uricemia por encima de 7 mg/dl que la presentan, ya que ninguna de las mujeres pasó del grupo de normouricemia al de hiperuricemia. Así mismo, vemos que la diferencia en la uricemia media entre varones y mujeres es de aproximadamente 1 mg/dl a favor de los primeros, independientemente de que nos encontremos en invierno o en verano.

Sin embargo, y a pesar de que la precipitación de cristales de urato monosódico requiere concentraciones de ácido úrico por encima del de saturación, sólo un porcentaje reducido de individuos hiperuricémicos desarrolla manifestaciones clínicas (5%). Así, sólo un pequeño porcentaje de individuos con hiperuricemia presenta gota, frecuencia que aumenta a medida que las cifras de ácido úrico sérico suben y se aproxima al 50% de aquellos cuyo ácido úrico sérico es superior a 9 mg/dl. De ello se deduce que, aunque los niveles elevados de ácido úrico sérico son necesarios para la formación de cristales, se requieren otros factores hasta el momento ignorados. Por otro lado, el aumento de excreción de ácido úrico en la orina —en pacientes que presentan esta característica— es el factor que influye más directamente en la presentación de litiasis. Un 50% de los individuos con una uricosuria superior a 1.100 mg/24 h presenta esta complicación. También existe en aproximadamente el 50% de los pacientes con uricemia mayor o igual a 13 mg/dl una relación directa entre la concentración sérica de ácido úrico y la presencia de cálculos urinarios. Los individuos gotosos también tienden a presentar en exceso litiasis cálidas; se ha postulado en estos casos que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otros tipos de cristales.

En la revisión de la literatura efectuada, encontramos muy pocos estudios que correlacionen el ácido úrico con la estación meteorológica, entre ellos un trabajo publicado en 1980

por Rocker et al⁷, en el que estudiaron en una muestra de 78 sujetos sanos de ambos性os la variación estacional de 26 parámetros sanguíneos que consideraron importantes para el diagnóstico, entre los que se encontraba el ácido úrico, y en el cual no encontraron diferencias significativas.

Hay más trabajos que correlacionan estacionalidad y patología asociada al ácido úrico (cálculos renales, cólicos nefríticos y artritis gotosa). Así, en un estudio publicado en 1993⁸ referente a la influencia de estación meteorológica, edad y sexo en la formación de cálculos renales, observaron que los cálculos de urato monosódico representaban un 17% del total, y que su incidencia era significativamente más elevada en verano, observando que las concentraciones plasmáticas de ácido úrico también eran significativamente más altas. En otro estudio publicado en 1981⁹, observaron que la frecuencia de cólicos nefríticos fue el doble en verano que en invierno. Del mismo modo, un estudio reciente relaciona la presentación de artritis gotosa con la estación meteorológica¹⁰. En éste se estudiaron 359 pacientes que habían presentado un ataque de gota y observaron que aunque la frecuencia era menor en invierno que en el resto de las estaciones, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, aun a pesar de que la menor solubilidad del urato monosódico a temperaturas más bajas se ha propuesto como explicación parcial al hecho de que la artritis gotosa y los tofos se produzcan preferentemente en zonas periféricas, como orejas y dedos de los pies¹¹. En este mismo estudio observaron que las cifras de ácido úrico más elevadas se dieron en el mes de julio.

Si nos referimos a nuestro trabajo, el hecho de que se produzca un incremento importante en el número de pacientes que tengan el ácido úrico por encima de los valores de saturación en verano podría explicar, al menos parcialmente, este hecho.

En cuanto a las causas que podrían explicar este aumento en las concentraciones, no se han establecido, si bien se ha apuntado como posible causa la deshidratación relativa que se puede dar durante los meses calurosos (13 grados de media más en verano, así como 4 horas más de insolación diaria). Sin embargo, en nuestro estudio hemos comparado los

hematócitos en ambas estaciones, observando que éstos son ligeramente superiores en invierno en contra de lo que cabría esperar al suponer una mayor deshidratación relativa en verano por incremento de las pérdidas hídricas, y presuponer que éstas no fuesen respuestas en la debida cuantía, por lo que el mecanismo de la mayor uricemia en verano no queda explicado en nuestro caso a causa de este mecanismo. De los pocos estudios encontrados relacionados con el tema, podemos señalar como coincidente en cuanto a los hallazgos obtenidos en el nuestro uno¹², desarrollado sobre 16 voluntarios (8 varones y 8 mujeres), de 20-41 años, en los que se estudiaron 26 parámetros bioquímicos, incluidos hemoglobina, hematocrito y viscosidad plasmática, obteniéndose en estos tres últimos valores significativamente más altos en invierno.

Así pues, y para concluir, podemos decir que en nuestro estudio se da una variación estacional en las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, que éstas son más altas en verano y que se incrementa de forma notable el número de pacientes con uricemias por encima del nivel de saturación, lo que podría determinar un incremento de las patologías asociadas a la hiperuricemia en dicho período, como parece suceder a tenor de algunos estudios publicados que ponen de manifiesto una mayor incidencia de cólicos nefríticos y de crisis gotosa en verano que en invierno.

Bibliografía

1. Kelley WN, Fox IH, Palella TD. Gout and related disorders of purine metabolism. En: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editores. Textbook of rheumatology (3.^a ed.). Filadelfia: W.B. Saunders, 1989; 1395-1448.
2. Sabán J, González-Pérez S; Diz-Farina S, Ruperto MM. Enfermedades del metabolismo de las purinas y pirimidinas. Medicine 1999; 7 (112): 5207-5215.
3. Linang MH, Fries FJ. Asymptomatic hyperuricemia: the case for conservative management. Ann Intern Med 1978; 86: 666-670.
4. Fessek JW, Siegalub AB, Johnson AS. Correlations and consequences of asymptomatic hyperuricemia. Arch Intern Med 1973; 132: 44-54.
5. Campion EW, Glynn RJ, De Labry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am J Med 1987; 82: 421-426.

6. Anónimo. Estudio de la hiperuricemia y gota en España. Madrid: Saned, 1987.
7. Rocker L, Feddersen HM, Hoffmeister H, Junge B. Seasonal variation on blood components important for diagnosis. *Klin Wochenschr* 1980; 58 (15): 769-778.
8. Baker PW, Coyle P, Bais R, Rofe AM. Influence of season, age, and sex on renal stone formation in South Australia. *Med J Aust* 1993; 159 (6): 390-392.
9. Torres C, Navarro A, Zuluaga A, Agui-
lar J, Espejo E, Abad F. Influencias es-
tacionales de la edad, sexo y composi-
ción del agua de bebida sobre los cólicos
nefriticos. *Arch Esp Urol* 1981; 34: 273-
288.
10. Schlesinger N, Gowin KM, Baker DG,
Beutler AM, Hoffman BI, Schumacher
HR. Acute gouty is seasonal. *J Rheumatol* 1998; 25 (2): 342-344.
11. Terkeltaub R. Pathogenesis and treat-
ment of crystal-induced inflammation.
- En: McCarty DJ, Koopman W, eds.
Arthritis and allied conditions (12.^a ed.).
Filadelfia: Lea and Febiger, 1993; 1819-
1833.
12. Frohlich M, Sund M, Russ S, Hoffmeis-
ter A, Fisher HG, Hombach V et al. Sea-
sonal variations of rheological and he-
mostatic parameters and acute-phase
reactants in young, healthy subjects. *Ar-
terioscler Thromb Vase Biol* 1997; 17
(11): 2692-2697.