

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29.

TOMO LIX

15 DE NOVIEMBRE DE 1955

NUMERO 3

## REVISIONES DE CONJUNTO

### CRISTALURIA, LITIASIS URICA Y GOTA

*Estudio fisiopatológico.*

L. CIFUENTES DELATTE y E. CANOA.

Con mayor frecuencia de la que ha sido sospechada, en casos de arenillas o de cálculos de ácido úrico se encuentran síntomas evidentes de gota típica, signos que hacen sospechar una gota menor o gota atípica, sin tofos y con raros accesos agudos de podagra o de otras artralgias, o bien una hiperuricemia tan sólo con síntomas renales como única expresión del trastorno metabólico gotoso, es decir, una gota larvada.

La confusión actual y el escepticismo sobre las relaciones entre litiasis y gota provienen de que en los últimos treinta años ha habido casi unánime tendencia a separar radicalmente la litiasis urica de la gota, asociadas en el criterio fisiopatológico de los médicos del siglo XIX. Así, por ejemplo, SEYDERHELM<sup>1</sup>, en su capítulo del *Handbuch der Urologie*, obra que ha tenido gran influencia en los urólogos contemporáneos, afirma que uno de los errores más extendidos entre los médicos había sido el concepto de que las concreciones urinarias de ácido úrico debieran ser interpretadas como expresión de gota. En realidad, este último criterio no podía ser extendido a todos los casos de litiasis o cristaluria, pero de su aceptación incondicional se había pasado a otra posición, contraria, extremada y también errónea, como la que expresaba SEYDERHELM, como conclusión y resumen, al formular que cálculos y arenillas de ácido úrico dependían solamente de una excesiva adificación de la orina, que en su patogenia "no tiene nada de común con la gota". La acidificación extrema de la orina es un factor que favorece la precipitación de cristales de ácido úrico, pero las cristalurias uricas, además de darse con orinas ácidas, pueden coincidir con cifras altas de uricemia u otros signos que hagan pensar en gota.

### FORMAS ATÍPICAS Y FRECUENCIA DE LA GOTA.

A pesar de la extensa literatura que existe hoy día sobre la gota, hay que reconocer que todavía no se cuenta con una clara imagen de esta enfermedad, no ya de su patogenia, sino simplemente de su frecuencia y de su cuadro clínico, sobre todo de sus formas atípicas o larvadas, que tanto nos interesan porque pueden ser el trasfondo de una litiasis.

No es fácil reconocer la gota en sus formas menores, porque autores cuyos estudios sobre esta afección están en plena vigencia no ofrecen una definición clara, pues de la lectura de sus trabajos se deduce que el diagnóstico de la gota es bastante difícil y que sería una afección rara. Para GUDZENT<sup>2</sup> la gota se definiría por procesos agudos de artritis, por la frecuente, aunque no constante, presentación de tofos, por deformaciones articulares y por hiperuricemia, pero ésta sería, por sí sola, un síntoma infiel y un dato insuficiente, pues también puede presentarse en otras enfermedades.

TALBOTT<sup>3, 4</sup>, uno de los mejores conocedores clínicos actuales de la enfermedad gotosa, señala que en su experiencia suele haber todos o casi todos los siguientes signos: 1) Historia familiar de gota. 2) Ataques típicos. 3) Respuesta a la colchicina. 4) Tofos óseos diagnosticados a rayos X. 5) Uricemia mayor de 6,0 mg. por 100. 6) Tofos subcutáneos con obtención de cristales de urato sódico. 7) Alteraciones renales. Pero es indiscutible que hay formas clínicas de la gota en que están presentes, en un momento dado, tan sólo algunos signos aislados de los antes mencionados y que pueden ser admitidas como formas menores, atípicas o larvadas de la gota. Precisamente, su conocimiento interesa mucho desde un punto de vista urológico. El mismo TALBOTT señala que así como la presencia de cálculos de uratos no significa siempre gota, en otras ocasiones las arenillas de ácido úrico o la litiasis preceden varios años al primer ataque de aquella afección.

Ya CHARCOT<sup>5</sup> señaló claramente que, junto a la

gota regular y articular, había otra forma de gota, que él llamaba gota visceral, y que dividía, a su vez, en gota larvada, que podía confundirse con otras afecciones viscerales, solía preceder a la gota regular y articular, y con gran frecuencia era la sola manifestación de la enfermedad, y gota retropulsa, en la que, después de las manifestaciones de gota articular, se presentaban las afecciones viscerales. Entre éstas habría que contar las manifestaciones renales de litiasis.

En oposición a los que no aceptaban las llamadas formas atípicas, y pensaban que era una afección rara, que sólo podía diagnosticarse en sus formas de crisis aguda y de artritis de típica localización, GOLDSCHIEDER<sup>6</sup> creía en la frecuencia extraordinaria de la gota.

En España, varios autores han ido defendiendo la idea de una frecuencia mayor de la gota. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>7</sup>, que en su libro de *Enfermedades de la Nutrición* (1939), había aceptado la tesis de UMBER, LICHTWITZ y otros, de que la litiasis úrica no tenía nada que ver con la gota, rectificó ya esta idea en su Tratado de 1950 sobre enfermedades renales<sup>8</sup>, y expone que un estudio metabólico de sujetos con cálculos úricos demuestra que son enfermos de gota "cuyas manifestaciones articulares y generales pueden haber sido exiguas o atípicas". MARAÑÓN<sup>9</sup> declara que el descenso actual de la gota es real, al menos de la gota aguda, monoarticular, típica, pero escribe a continuación que las formas atípicas son y han sido seguramente siempre numerosísimas. ANDREU URRA<sup>10</sup> defendió la mayor frecuencia de la gota, habiendo observado, hasta 1952, nada menos que 64 casos en los que había un 16 por 100 de calcúlosos. Tan buen conocedor de esta afección como BARCELÓ<sup>11</sup>, comunicó los efectos del tratamiento de la gota con Butazolidina sobre 26 enfermos vistos en el transcurso de pocos meses, advirtiendo que "esta cifra indica claramente que es equivocado el concepto, sustentado por muchos autores, de que la gota es una enfermedad en descenso".

Para SERANE y BONNIOT<sup>12</sup> la gota sería mucho más frecuente de lo que se acepta en general, si no se piensa tan sólo en los típicos accesos agudos, clásicamente descritos. El estudio de estos autores abarca un importantísimo grupo de 136 enfermos, entre los cuales se observaron tofos tan sólo en un 12 por 100 de los casos, siendo muy frecuentes las formas atípicas. En un tercio de los pacientes hubo cálculos de ácido úrico como único síntoma verdadero de gota.

ARLET, LAPORTE y MOLE<sup>13</sup>, sobre una base de 128 observaciones, califican la gota como enfermedad actual. También PERIANES<sup>14</sup>, en una revisión reciente, considera la gota más frecuente de lo que se supone. GUTMAN<sup>15, 16, 17</sup>, cuya experiencia sobre gota es perfectamente conocida, y cuyos trabajos experimentales con ácido úrico marcado con N isótopo han dado mucha luz sobre su patogenia, opina también que el trastorno del metabolismo de las purinas que caracteriza a la gota es más común de lo que generalmente se ha admitido, pero piensa que corrientemente es de grado mínimo, tanto que a veces no causa manifestaciones que puedan ser reconocidas clínicamente a lo largo de la vida del enfermo. En tales personas, el único estigma que puede reconocerse es la hiperuricemia, que no puede ser atribuida a retención nitrogenada ni tampoco a policitemia, leucemia o mieloma múltiple. Estas hiperuricemias no suelen ser reconocidas como gotosas

cuando los síntomas clásicos están ausentes, ya que los límites por encima de los cuales las cifras de ácido úrico en suero pueden ser consideradas patológicas no han sido bien establecidas, especialmente para el sexo femenino, y además, las auténticas hiperuricemias pueden ser intermitentes y, por lo tanto, pueden no encontrarse en algunas ocasiones aunque las hubiera habido en otras. Esta hiperuricemia constitucional, como único síntoma del trastorno metabólico gotoso, se ha visto con mucha frecuencia en sujetos sin claros síntomas gotosos, pero con antecedentes familiares de gota y sería la verdadera gota larvada.

Si se pretende diagnosticar tan sólo la gota por la presentación de deformaciones articulares características, de típicos accesos agudos, de grandes tofos, se reconocerá la presencia de esta enfermedad tan sólo en un porcentaje muy inferior a la realidad. Ello no sería un diagnóstico fino, y en el estado actual de la Medicina debemos aspirar a un reconocimiento más precoz de este trastorno metabólico de tan variadas consecuencias. Si no concebimos la gota más que como la afección que produce los típicos y violentísimos accesos descritos sobre sí mismo por SYDENHAM, tendremos que confesar que estamos, en este capítulo de la Patología, a una altura tan ínfima como si no fuéramos capaces de diagnosticar la insuficiencia renal más que al aparecer una uremia o las afecciones cardíacas cuando se presentara una típica asistolia.

Las complicaciones urológicas de cristaluria o litiasis úrica se presentan en una fracción de los enfermos gotosos, en cualquier fase más o menos avanzada de la evolución de esta enfermedad. El trastorno gotoso puede tener grados distintos de intensidad, que podrían ser señalados de la siguiente manera:

a) Hiperuricemia constitucional, muchas veces de presentación familiar, que es, en realidad, una *gota larvada*, sin fenómeno alguno de artritis, pero con elevación de la cifra de ácido úrico en el plasma (\*), aumento más o menos elevado de la eliminación de ácido úrico en la orina de venticuatro horas, tanto con dieta normal como apurínica, coincidiendo con aclaramiento renal disminuido del ácido úrico, tendencia a la retención tisular de esta sustancia y, eventualmente, sobreproducción endógena.

b) Gota *minor*, en la que aparecen los mismos caracteres funcionales que hemos señalado en la hiperuricemia constitucional o gota larvada, pero ocasionalmente con accesos de artritis, en forma de típica podagra o de otras localizaciones, aunque sin tofos y nunca con demasiada intensidad, y tendiendo más bien a las formas atípicas.

c) Gota típica, grave, con dichas alteraciones funcionales, artritis más acentuadas, típicos y más frecuentes accesos agudos, deformaciones articulares y, sobre todo, presencia de tofos.

De una fase a otra caben, y en realidad existen, todas las transiciones.

Defendemos este concepto unitario de la gota úrica constitucional, que sigue siendo de una elevada frecuencia. Tan sólo la fase extrema de la gota, con tofos y deformaciones articulares, parece ser menos

(\*) La concentración normal de ácido úrico en el plasma del varón se acepta generalmente que no suele ser mayor de 5 mg. por 100 c. c., ni de 4,5 en la hembra, en tanto que la mayor parte de los gotosos tienen uricemias superiores a 6,0 mg. por 100. En más de 900 determinaciones de uricemia en 100 enfermos de gota, BISHOP y TALBOT hallaron que el 98 por 100 dieron cifras por encima de 6,0 miligramos, siendo las cifras extremas 5,7 y 16,2 y la media 8,8.



frecuente, pero ello es por la evolución de nuestro régimen alimenticio, a lo largo de los tiempos, siendo ahora, en general, mucho más sano y razonable, sin la excesiva sobrecarga de purinas y proteínas, tan habitual antes, al menos en algunos medios sociales.

#### EL METABOLISMO DEL ÁCIDO ÚRICO EN LOS ENFERMOS GOTOSOS.

Para situarnos con fundamento ante el problema de las relaciones entre litiasis y gota, revisemos previamente el metabolismo del ácido úrico en los gotosos.

Hay, por lo menos, tres vías metabólicas para la producción de ácido úrico en el hombre:

1) Degradación de nucleoproteínas y nucleótidos exógenos, ingeridos con los alimentos.

2) Degradación de ácidos nucleicos endógenos sintetizados en el organismo.

3) Biosíntesis directa de ácido úrico, a partir de compuestos carbónicos y nitrogenados sencillos (amoníaco, glicina, formiatos, anhídrido carbónico, etcétera), sin formación intermedia de ácidos nucleicos.

1) Respecto a las purinas de aporte exógeno, hay que hacer constar que en los estudios de TALBOTT y cols.<sup>18</sup> se ha administrado por ingestión ácido nucleico isotópico a dos sujetos normales y a un gotoso. Lo mismo en los normales que en el gotoso, el ácido nucleico ingerido se convertía rápidamente en ácido úrico, y en esta facultad de transformación no había ninguna diferencia importante entre los normales y el enfermo gotoso. Aunque los autores no hacen comentario alguno, parece que en los gotosos no hay una transformación más rápida o más completa de los ácidos nucleicos exógenos en ácido úrico que en los normales. Las diferencias fundamentales están probablemente, como veremos luego, en la sobreproducción de ácido úrico a partir de precursores no purínicos, y en el menor rendimiento funcional del riñón para la eliminación de ácido úrico que presentan los gotosos. De todas maneras, conviene disminuir la producción de ácido úrico exógeno, suprimiendo las purinas de la alimentación de estos enfermos. Será conveniente una limitación no sólo de las purinas, sino también de las proteínas en la dieta. El grupo de GUTMAN<sup>19</sup> ha observado, en experimentos en los que se daba glicina marcada con N<sup>15</sup> a sanos y gotosos, que éstos últimos producían tanto más ácido úrico en el que aparecía nitrógeno isótopo, cuantas más proteínas se incluían en la alimentación, y disminuía al reducir éstas. Lo mismo ha sido comprobado por WILSON, BISHOP y TALBOTT<sup>20</sup>, quienes observan también el mismo efecto, aunque menos intenso, con una dieta muy rica en grasas.

En el hombre la xantina-oxidasa transforma la hipoxantina en xantina y ésta, por ulterior oxidación, producirá finalmente ácido úrico.

2) En cuanto al aumento de la producción de ácido úrico a partir de ácidos nucleicos sintetizados en el organismo, puede indicarse que este proceso es la base de la hiperuricemia de las poliglobulias, leucemias, etc.

En los núcleos celulares se hallan las moléculas gigantes de los ácidos desoxirribonucleicos, y sus reacciones intranucleares dirigen el proceso de la reproducción celular. Están formados por una larga cadena, donde se unen sucesivamente tres unidades

básicas. El eje está compuesto de una pentosa (desoxirribosa), alternando regularmente con grupos fosfáticos. Las pentosas están combinadas lateralmente con bases, unas purínicas (adenina y guanina) y otras pirimídicas (timina y citosina), que se suceden en orden irregular.

Cuanta mayor formación y más rápida destrucción celulares existan, tanta mayor degradación habrá de estos ácidos nucleicos, y se producirá más ácido úrico, como se ve en leucemias, poliglobulias, ciertos procesos neoplásicos, etc.

3) La cantidad de ácido úrico formado en el organismo depende, pues, en parte, de la cantidad de purinas preformadas ingeridas; pero la mayor porción, excepto después de comidas muy ricas en purinas, es sintetizada a partir de precursores no purínicos.

Se ha comprobado en experimentos con cuerpos conteniendo uno, dos o tres C, en los que se ha empleado carbono radioactivo, que el bicarbonato es precursor del C en la posición 6 del ácido úrico, el formiato puede proporcionar los C 2 y 8, el C carboxílico de la glicina se encuentra en la posición 4 del ácido úrico, en tanto que el C metílico de aquel mismo cuerpo puede incorporarse a las posiciones 2, 4, 5 y 8 de la molécula del ácido úrico. Se ha comprobado además (BUCHANAN, SONNE y DELLUVA<sup>21</sup>) que el anhídrido carbónico es la fuente del C 6, y que el nitrógeno amínico de la glicina es probablemente la fuente del nitrógeno 7 del ácido úrico. Los C carboxilo y alfa del lactato se incorporan también a las posiciones 4 y 5, respectivamente, del ácido úrico, pero en una extensión menor que lo hace el C carboxílico de la glicina incorporada a la posición 4. La arginina, histidina, guanina y las pirimidinas uracil y timina, no se incorporan a los ácidos nucleicos tisulares.

Por esta razón hay persistencia de la producción endógena de ácido úrico y de su eliminación urinaria, a pesar de dietas totalmente desprovistas de purinas. En tales condiciones, la eliminación de ácido úrico endógeno viene a ser de 300 a 500 mg. diarios. Naturalmente, hay que tener aquí en cuenta la porción de ácido úrico que proviene de la constante destrucción y renovación celulares y, por lo tanto, de los núcleos de las células.

En cinco enfermos gotosos jóvenes, seleccionados para eliminar las complicaciones renales que sobrevienen en las gotas antiguas (nefroesclerosis gotosa), FRIEDMAN y BYERS<sup>22</sup> encontraron que las eliminaciones medias de ácido úrico variaban de 472 a 613 mg. por día, en comparación con las de 6 normales, que estaban comprendidas entre 360 y 438 miligramos. La experiencia de GUTMAN<sup>15</sup> es también que en los normales la eliminación, en una dieta pobre en purinas, tiene como cifra media 416 miligramos por día, y en cambio en los gotosos sin lesión renal, la eliminación media de ácido úrico es de 605, siendo en los que ya presentan lesión renal de 436 mg. en veinticuatro horas, es decir, en ambos grupos es superior la eliminación endógena de ácido úrico a la de los normales. Una proporción importante de los gotosos elimina cantidades excesivas de ácido úrico en la orina, a pesar de una dieta pobre en purinas.

BENEDICT y GUTMAN y cols.<sup>23, 24</sup>, han visto también que la administración de glicina marcada con N<sup>15</sup> a los gotosos origina una mayor cantidad de ácido úrico, en el que se encuentra nitrógeno isótopo que en los normales, lo cual significa que en es-

tos enfermos una proporción mayor de glicina viene a formar ácido úrico en vez de contribuir a la producción de urea. Sin embargo, análogos experimentos realizados por otros autores (MULLER y BAUER<sup>25</sup>) no han podido demostrar esta diferencia entre gotosos y normales a partir de la glicina. Es uno de tantos problemas no aclarados todavía.

En resumen, es muy posible, pero está debatido aún, el hecho, admitido por algunos, de que una cantidad desproporcionada de precursores nitrogenados y carbónicos sencillos se aparte de las usuales vías metabólicas, que llevan a la formación de urea y de anhídrido carbónico, y tome otras vías que terminan en el ácido úrico.

En el metabolismo normal de las purinas, el ácido úrico se forma de la xantina, mediante la acción sobre ésta de la xantina-oxidasa; pero en los que parece haber una sobreproducción, el ácido úrico no proviene directamente de la xantina, sino que sigue otra vía aún no determinada. En los recientes experimentos de WYNGAARDEN<sup>26</sup>, administrando glicina marcada con carbono isótopo ( $C_{14}$ ) se ha observado que la incorporación del  $C_{14}$  a la xantina, en un control normal, es tan sólo ligeramente menor que la que se encuentra en el ácido úrico, pero en cambio en los gotosos la xantina muestra una actividad específica (incorporación de isótopo) que es tan sólo 1/3 a 1/7 de la que se encuentra en el ácido úrico. Ello demuestra que la segunda vía de síntesis del úrico, sin pasar por la xantina, es mucho más importante en los gotosos. Parece claro, pues, que en la gota no hay sólo un problema de retención renal y de sobreproducción, sino, además, una alteración metabólica con anormal preferencia de vías no xantínicas para la síntesis del ácido úrico.

La uricolisis había sido negada hasta hace poco en el hombre por no haber sido hallado el fermento uricase en el organismo, y por eliminarse tan sólo pequeñas cantidades de alantoina, que se sospecha son las ingresadas con la alimentación cárnica. Recientemente se ha observado que se forma urea y amoníaco a partir de la degradación del ácido úrico isótopo, porque se ha podido ver que una fracción de la urea y del amoníaco eliminados en la orina contienen  $N^{15}$ . A este respecto existe, sin embargo, una total discordancia entre los trabajos de GEREN<sup>27</sup> y los de WYNGAARDEN y STETTEN<sup>28</sup>. El primero, en unión de sus colaboradores, pudo recuperar casi totalmente todo el ácido úrico marcado con  $N^{15}$  después de su inyección intravenosa, sin haber podido encontrar cantidades importantes de  $N^{15}$  en la urea ni en el amoníaco urinarios, pero después de administrarlo por vía oral, encontró nada menos que el 47 por 100 del  $N^{15}$  formando parte de la molécula de la urea eliminada, a los tres días siguientes de la toma de ácido úrico isótopo. Estos hallazgos sugerían que el canal gastrointestinal era un posible lugar de uricolisis a consecuencia de la acción de la flora intestinal. En cambio, WYNGAARDEN y STETTEN<sup>28</sup>, en otro experimento, hallan que en un sujeto normal el 18 por 100 del ácido úrico inyectado había sido degradado hasta otras sustancias nitrogenadas (urea, amoníaco), que aparecían en la orina, y el 6 por 100 pasaba a las heces durante un período de dos semanas, siendo eliminado el resto, inalterado, por el riñón. El mismo experimento, repetido después de bacteriostasis intestinal con sulfamidas, dió análogos resultados. La uricolisis así demostrada, puede efectuarse sin uricase, no hallada en los tejidos humanos. La demos-

tración (GRIFFITHS<sup>29</sup>) de la posibilidad de oxidación del ácido úrico a pH fisiológico, en presencia del sistema citocromo-oxidasa, podría explicar una manera de uricolisis.

La degradación del ácido úrico ha sido confirmada por BUZARD, BISHOP y TALBOTT<sup>30</sup>, quienes después de inyectar dicho ácido marcado con  $N^{15}$  solo pudieron recuperar en la orina, en los días sucesivos, del 68 al 77 por 100 de la dosis inyectada en cinco experimentos, llegando este porcentaje a 94,3 tan sólo en el último de los seis llevados a cabo. Al propio tiempo, la excreción media diaria de ácido úrico, calculada por el método de la dilución del isótopo, era solo de 60 a 75 por 100 de lo que podía esperarse obtener a partir del cálculo de la cantidad total miscible ("miscible pool") y de la renovación cíclica diaria ("turnover rate"). Todos estos hallazgos sugieren que el ácido úrico no es tampoco el único producto final del metabolismo de las purinas en el hombre.

#### ESTUDIOS CON ÁCIDO ÚRICO MARCADO CON $N^{15}$ .

Puesto que en los gotosos, como después veremos, es pequeño el rendimiento funcional del riñón para la eliminación del ácido úrico, no es extraño que esta sustancia se retenga no solo en la sangre, sino también en los tejidos. De los recientes estudios sobre la gota parece deducirse que uno de los trastornos fundamentales de esta enfermedad sería la retención selectiva de ácido úrico en el organismo, no habiendo insuficiencia renal global ni otras afecciones que interfirieran en el metabolismo úrico, como hiperglobulia, leucemia o mieloma. No solo hay hiperruricemia, sino una retención tisular de ácido úrico, que puede ser proporcionalmente más importante que aquel aumento de la cifra de ácido úrico en la sangre.

El método más preciso para demostrar la magnitud de esta retención es la medida de la cantidad de ácido úrico miscible en el organismo ("miscible pool") mediante la inyección intravenosa de una pequeña cantidad de ácido úrico marcado con nitrógeno isótopo ( $N^{15}$ ).

Estos estudios, realizados en enfermos gotosos con ácido úrico isótopo, no han proporcionado todavía un método práctico de exploración y diagnóstico que pueda aplicarse a la clínica, ya que no han salido del plano de la investigación experimental, pero han logrado, al menos, un impacto recundo sobre el concepto de la enfermedad gotosa. Desde los estudios con  $N^{15}$  nuestra noción de la gota va siendo más precisa.

Se sospechaba ya que en los gotosos una gran cantidad de ácido úrico era retenida en los tejidos, y fuera de la sangre, en el agua extracelular, la concentración de ácido úrico era superior a la del plasma. Ha sido gracias al empleo del ácido úrico sintetizado, y marcado con nitrógeno isótopo, como se ha venido a comprobar, fuera de toda duda, la realidad de esta retención de ácido úrico en los tejidos, aun en casos en los que no existían tofos clínicamente diagnosticados.

Cuando se inyecta en las venas de un enfermo una cantidad determinada de ácido úrico isótopo, éste experimenta una dilución que es proporcional a la cantidad total de ácido úrico que existe en el organismo en la fase líquida, es decir, ácido úrico miscible. A esta fracción miscible no corresponde el ácido úrico localizado



en la fase sólida más que, a lo sumo, en las capas superficiales de los tofos, pues hasta el centro de éstos no parece llegar el ácido úrico isótopo. Lo que se determina, por lo tanto, es la cantidad de ácido úrico miscible que existe en el organismo, el denominado "miscible pool", cuyo estudio ha venido a proporcionar una idea muy clara de algunos procesos más íntimos de la fisiopatología de la gota. Los primeros experimentos de BENEDICT, FORSHAM y STETTEN<sup>31</sup> fueron publicados en 1949. En ellos se empleó ácido úrico isótopo, marcado con N<sup>15</sup>, en las posiciones 1 y 3 de su molécula. El proceso de síntesis de este ácido úrico isótopo es muy costoso, y parte de la urea y del nitrato amónico. El ácido úrico isótopo era preparado, para su inyección intravenosa, siendo disuelto en 200 c. c. de solución estéril de glucosa al 5 por 100, con una cantidad apropiada de carbonato de litio, para ayudar a su disolución. Después de tres días de régimen, en balance ligeramente positivo de nitrógeno, con una cantidad muy pequeña y perfectamente conocida de purinas, el ácido úrico isótopo era inyectado, gota a gota, en las venas, durante un período de treinta minutos, sin que se observaran efectos perjudiciales. La orina eliminada por cada sujeto era recogida en porciones de doce horas. En cada una se determinaba la concentración de ácido úrico, pero, además, esta sustancia era precipitada y aislada, y en las muestras purificadas se determinaba la proporción de N<sup>15</sup>, en el nitrógeno total del ácido úrico aislado con un espectrómetro de masas. De esta manera se conocía la dilución que el ácido úrico marcado con N<sup>15</sup> había experimentado al mezclarse con el ácido úrico preexistente, y así podía deducirse la cantidad absoluta de ácido úrico disuelto o miscible, excluyéndose, pues, la porción no miscible, presente en la fase sólida de los tofos. El estudio del ácido úrico de un volumen de orina de doce horas permitía conocer la dilución media estadística, durante dicho período de doce horas, que el ácido úrico marcado con N<sup>15</sup> experimentaba dentro del ácido úrico miscible total de la sangre y de los tejidos, dilución variable al ir incorporándose al organismo nuevo ácido úrico.

Con esta técnica, la cantidad total de ácido úrico miscible fué precisada entre 1.100 y 1.300 mg. en tres hombres normales, en los que una fracción que variaba entre 53 y 76 por 100 de esta cantidad total de ácido úrico miscible era reemplazada cada veinticuatro horas por nuevo ácido úrico ("turnover" o ciclo de renovación). En la orina aparecía cada día una cantidad de ácido úrico ligeramente inferior a la que se renovaba, pero la que faltaba en este balance era eliminada en parte por el sudor y las heces, y en parte también sufría degradación, es decir, parecía existir un cierto grado de uricolisis, pues pequeñas concentraciones de nitrógeno isótopo podían ser recuperadas en la urea y en el amoniaco urinario. Dos enfermos de gota fueron estudiados por este sistema, y en ellos la cantidad de ácido úrico miscible en el organismo fué mucho mayor en ambos que en los normales (4.800 mg. en uno con gota leve, sin tofos, y 18.500 mg. en el otro).

En casos extremos ha llegado a comprobarse una cantidad de ácido úrico miscible de 31.000 mg. En tales casos de gotosos en fase avanzada de la enfermedad, llegaba a encontrarse, analíticamente, una concentración de ácido úrico en el agua del plasma de 9,6 mg. por 100; pero, considerando todo el resto del ácido úrico miscible como disuelto en el agua extracelular de los tejidos, su concentración calculada vendría a ser hasta de 35,1 mg. por 100, cifra muy en exceso de las concentraciones máximas a saturación en los líquidos del cuerpo, por lo que parece que una porción de este ácido úrico mis-

cible de los gotosos no estaría en verdadera solución, sino que comprendería una cantidad de uratos de las capas superficiales de la fase sólida de los tofos, aunque nunca toda esta fase sólida, ya que hay gotosos en los que la cantidad de ácido úrico que forman los tofos representaría varios centenares de gramos.

La cantidad de ácido úrico miscible desciende mucho después de un tratamiento con uricosúricos, y ha llegado a observarse, desde niveles muy elevados, un descenso hasta cifras prácticamente normales, alrededor de 2.000 mg., y menores aún.

El ácido úrico marcado con N<sup>15</sup> ha permitido estudiar la renovación cíclica diaria del ácido úrico ("turnover rate"), que es, por término medio, 0,755 en los normales, lo que significa que el 75,5 por 100 del ácido úrico miscible es eliminado por distintas vías en las veinticuatro horas, siendo reemplazado por nuevo ácido úrico. En cambio, los gotosos estudiados por BISHOP y TALBOT<sup>32, 33</sup>, con una sola excepción, no tenían una renovación cíclica diaria mayor de 0,510. Cantidad de ácido úrico miscible mayor, y renovación cíclica diaria menor que en los normales, son características del trastorno metabólico gotoso.

Pero cuando no pueden emplearse estos finos métodos para medir la retención orgánica de ácido úrico miscible, mediante la dilución que experimenta el isótopo inyectado, habrá que recurrir a métodos indirectos. Ya poco tiempo después de que WEINTRAUD<sup>34</sup> introdujera el aciarán en el tratamiento de la gota, se observó que, mientras su efecto uricosúrico era mantenido uno o dos días en los sujetos no gotosos, una uricosuria muy prolongada se presentaba, bajo su acción, en los casos de gota. Esta observación fue confirmada por ZUELZER<sup>35</sup>, y este autor propuso emplear esta prueba como diagnóstico de la gota, es decir, la prueba de la respuesta uricosúrica prolongada. BANON, JIMENEZ DIAZ y colaboradores<sup>36</sup> observaron el aumento electivo que el aciarán produce sobre el aciaramiento de ácido úrico en un enfermo de gota, en el que las cifras primitivas, que oscilaban entre 1,3 y 1,6 c. c., subieron con el aciarán a 2,9 y a 3,3 c. c., en tanto que el aciaramiento de urea no se alteraba. En efecto, otra manera de reconocer que en los sujetos gotosos son retenidas cantidades muy importantes de ácido úrico, aun cuando no haya tofos, clínicamente ni radiológicamente, es la determinación cuantitativa del incremento de la excreción urinaria, que los agentes uricosúricos producen sobre el nivel de la anterior uricosuria endógena, estando el sujeto sometido a régimen sin purinas. En los normales mantenidos a una dieta constante, pobre en purinas y pobre en proteínas, se observa un efecto uricosúrico muy claro, pero que solo se manifiesta pocos días, y la cantidad de ácido úrico total, eliminada en exceso, sobre la que correspondía a un período de control precedente, es del orden de un gramo. En cambio, en los pacientes con alteración metabólica de tipo gotoso, se presenta una uricosuria acentuada, que se mantiene, corrientemente, durante semanas o meses, aunque se guarde una dieta constante, pobre en purinas y en proteínas. En los enfermos gotosos leves, crónicos, pero sin tofos, la cantidad de ácido úrico eliminado en exceso está también moderadamente aumentada (3 a 10 gr. y aun cantidades mayores).

BENEDICT y cols.<sup>37</sup> han observado el aumento de eliminación de ácido úrico de 600 mg., en veinticu-

tro horas, a 1.450, bajo la acción del acetilsalicílico. El efecto uricosúrico del salicilato, como fué demostrado por FRIEDMAN y BYERS<sup>38</sup>, reposa sobre la inhibición de la reabsorción tubular del ácido úrico.

El efecto prolongado de los uricosúricos (acetilsalicílico, Butazolidina y Benemid) ha sido claramente comprobado por nosotros en algunos casos de gota, y en un enfermo de litiasis úrica con hiperuricemia y antecedentes familiares gotosos. En una dieta estrictamente apurínica, uno de nuestros enfermos (A. P.) eliminaba todavía, al cabo de tres semanas, un exceso de 400 mg. diarios sobre la cantidad de ácido úrico eliminada en veinticuatro horas con la misma dieta, pero sin uricosúricos<sup>39</sup>.

Ganaremos mucho en el conocimiento clínico de la gota, sobre todo de sus formas larvadas, cuando sea más sencilla la determinación de la cantidad de ácido úrico retenida en el organismo. Es curioso recordar, a este respecto, algunos detalles que pueden leerse en los trabajos de autores que han podido determinar el "miscible pool" con ácido úrico marcado con isótopos. Así, por ejemplo, TALBOTT y cols.<sup>40</sup> estudiaron un sujeto, aparentemente normal, con hiperuricemia, sin artritis, pero con un hermano gotoso. La cantidad de ácido úrico miscible presente en su organismo era la mayor dentro del grupo de los que habían sido considerados normales "a priori", y su ciclo de renovación ("turnover rate") era, aproximadamente, el de los gotosos. En otro trabajo en que TALBOTT y cols.<sup>41</sup> administraban ácido nucleico marcado con N<sup>15</sup> a dos normales y un gotoso, los autores refieren que se halló, en uno de los normales, un ciclo de renovación muy lento en la zona de los valores que correspondían a los enfermos gotosos, y al hacer una investigación ulterior sobre este hallazgo resultó que uno de los tíos de esta persona, aceptada como normal, era gotoso, es decir, el sujeto observado pertenecía a una familia gotosa. La alteración metabólica que tiende a: 1) Aumentar la cantidad de ácido úrico retenido en el organismo. 2) Hacer más lento el ciclo de renovación de este ácido úrico; y 3) Aumentar también, finalmente, la uricemia, se marca ya en los individuos sanos, con antecedentes familiares gotosos, por algunas peculiaridades que sólo se descubren merced a estas finas exploraciones. Desde esta normalidad, sólo aparente, hasta la gota típica y grave, hay todas las transiciones imaginables, y en esa amplia zona es donde podremos ver muchos gotosos larvados, a veces con las solas manifestaciones de cristaluria o litiasis úricas y ocasionalmente con cifras altas de ácido úrico en la sangre.

Gracias a los estudios con N<sup>15</sup> se ha reconocido que la uricemia no expresa fielmente, por sí sola, el verdadero estado de la enfermedad gotosa, pues no sólo se conocen gotas con tofos y sin hiperuricemia, sino que cifras altas de ácido úrico en la sangre pueden existir sin gota, como en las nefritis, o persistir a pesar de una mejor situación de aquella enfermedad. Esto último se deduce de las interesantísimas observaciones de BENEDICT y colaboradores<sup>37</sup>, ya en parte mencionadas. Estos autores estudiaron un enfermo gotoso, cuya cantidad de ácido úrico miscible, medida con ayuda del N<sup>15</sup>, fué de 18.000 mg. con una uricemia de 9,6 mg. por 100. Algún tiempo después, tras una temporada de abandono terapéutico, la porción miscible de su ácido úrico llegó a 31.000 mg., una cantidad cerca de treinta veces superior a la normal y, a pesar de ello, persistió análoga uricemia (9,5 mg. por 100). Después de un tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico, la cantidad de ácido úrico miscible disminuyó hasta 2.000 mg., ya cerca del nivel normal, aunque permanecieron los tofos, pero esta re-

ducción del acúmulo tisular de ácido úrico no se tradujo en la uricemia, que, paradójicamente, fué aún más elevada (10,2 mg.).

#### EL RIÑÓN Y LA PATOGENIA DE LA GOTA.

Las relaciones fisiopatológicas y clínicas del riñón con la gota pueden considerarse desde tres puntos de vista:

A) Importancia de la función renal de eliminación de ácido úrico en la patogenia de la gota.

B) Cristaluria y litiasis renal úricas, como consecuencia del trastorno gotoso, a veces con pielonefritis.

C) Nefrosclerosis gotosa.

La mayoría de los autores que se han ocupado de la fisiopatología de la gota rechazan la génesis renal de esta afección. Sin embargo, es bien sabido que THANNHAUSER<sup>30</sup> admitía la presencia en la gota de un trastorno funcional renal circunscrito a la secreción de ácido úrico, pues las demás eliminaciones de otras sustancias serían normales, lo que vendría a ser, por lo tanto, una alteración funcional como las que desde JIMÉNEZ DÍAZ<sup>40</sup> conocemos con el nombre de "disnefrias". Una característica de este trastorno funcional es, para THANNHAUSER, su falta de persistencia, pues el riñón efectúa, ocasional y transitoriamente, una función normal respecto a la eliminación del ácido úrico, con etapas más prolongadas de eliminación disminuida. THANNHAUSER dice textualmente que "... la cantidad diaria de ácido úrico eliminado no es necesariamente baja; lo esencial de la gota es que, en contraposición con los valores altos de la concentración de ácido úrico sanguíneo, encontramos valores urinarios de concentración relativamente bajos". Si adaptamos esta frase al concepto actual de aclaramiento, veremos que viene a significar que el aclaramiento de ácido úrico no aumenta compensadoramente, sino que, al contrario, disminuye en la mayor parte de los casos de gota, puesto que la cifra de ácido úrico en el plasma aumenta, sin que se haga mayor la eliminación urinaria. Claro es que THANNHAUSER no habla de excreción total, sino de concentraciones urinarias relativamente bajas, pero también sabemos que en la gota no hay una poliuria compensadora más que en las crisis agudas, sino más bien oliguria moderada, de manera que en tales condiciones el resultado no puede ser otro más que un aclaramiento bajo.

En los normales el aclaramiento de ácido úrico es, por término medio, de 11,5 c. c. para COOMBS y colaboradores<sup>41</sup>. Este nivel es también aceptado como aclaramiento normal del ácido úrico por HOMER SMITH<sup>42</sup> (12 c. c.). COOMBS y cols.<sup>41</sup> hallaron un aclaramiento francamente menor en los gotosos: 6,5 c. c. como cifra media, frente a 11,5 en los normales.

Hay algunas discrepancias. BRÖCKNER - MORTENSEN<sup>44</sup>, que ha hecho un profundo estudio de la eliminación del ácido úrico, asegura no haber encontrado cifras bajas de aclaramiento en los gotosos. El criterio de GUTMAN<sup>45</sup> es que el aclaramiento de ácido úrico, que en la mayor parte de los normales es de 7 a 10 c. c. por minuto, está sustancialmente conservado en casos avanzados de gota tóxica crónica. Sin embargo, sus propios datos<sup>46</sup>, en un trabajo publicado el mismo año, datos que se refieren a diez gotosos, contradicen lo antedicho, pues muestran, fuera de toda duda, que el aclaramiento de



ácido úrico está disminuido en ellos, pues en ninguno llegaba a 10 c. c. por minuto, encontrándose cifras tan bajas como 2,79, siendo 9,02 la más alta hallada y, como cifra media, calculada por nosotros a partir de sus cifras, 6,30 c. c. por minuto. TALBOTT<sup>43</sup>, aunque en algunos casos halló aclaramientos algo disminuidos, no da mucha importancia al factor renal, pues cree que lo fundamental es

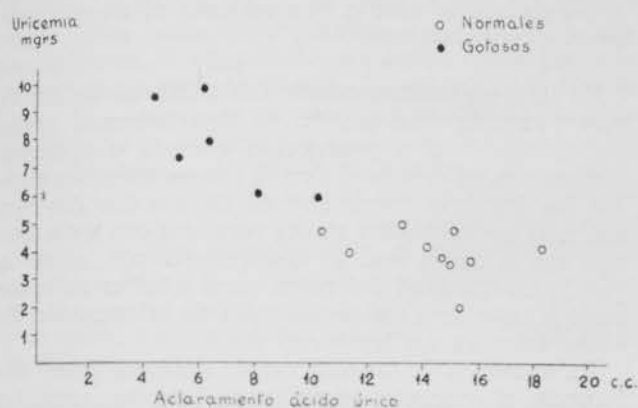


Fig. 1.

la sobreproducción endógena. Nuestros propios datos confirman, fuera de toda duda, la existencia de una evidente tendencia a cifras bajas de aclaramientos en los gotosos. En nuestro estudio de ocho sujetos normales hemos hallado, como cifras extremas de aclaramiento de ácido úrico, 10,4 y 18,3 c. c., siendo la media 14,4 c. c. En cambio, en los gotosos que hemos podido estudiar, ninguno de los cuales era grave, y todos ellos sin tofos, el término medio de aclaramiento en ayunas, pero tras régimen alimenticio normal, era de 6,6 c. c., siendo sus valores extremos 4,5 y 10,3 (fig. 1).

GUTMAN y YU<sup>15</sup> encuentran una gran diferencia en la eliminación de ácido úrico por la orina, en 24 horas, en un grupo de gotosos jóvenes y otros de edad más avanzada y de enfermedad más antigua, siendo mayor la eliminación de ácido úrico en 24 horas en los primeros que en los segundos, lo que se atribuía en aquéllos a un mejor estado de la función renal, ya que, cuanto más tiempo transcurre, más posibilidades existen de lesiones renales producidas por la infiltración gotosa, con reacción arterioesclerosa, como tan frecuentemente se presenta.

Se ha insistido sobre la curiosa paradoja que representa la gran reabsorción de ácido úrico por los túbulos renales (habitualmente, 90 por 100 de la cantidad filtrada en el glomérulo). Al mismo tiempo que el aclaramiento de ácido úrico es de unos 12 c. c. por minuto, el filtrado glomerular medido por el aclaramiento de inulina, manitol o creatinina endógena es alrededor de 120 c. c. en los normales. Esta gran diferencia entre uno y otro expresa, con toda claridad, que el 90 por 100 del ácido úrico filtrado es nuevamente reabsorbido en los tubos renales. En los mamíferos, fuera del hombre y de los monos superiores, la reabsorción de ácido úrico es necesaria para convertirlo, después en alantoína, pero en el hombre es el producto terminal del metabolismo de las purinas, sin ninguna utilidad para el organismo, y sin embargo se ahorra con una tenacidad y una eficacia comparables a las que el riñón muestra para la conservación de los electrolitos y metabolitos esenciales (fig. 2).

Algunos autores defendieron la idea de que la deficiente eliminación renal del ácido úrico que se da, relativamente, en los normales, con gran diferencia entre los aclaramientos que miden el filtrado glomerular y el de ácido úrico (éste alrededor del 10 por 100 de aquéllos), no se debería a reabsorción tubular, sino a mala filtrabilidad del urato del plasma. Suponían que el ácido úrico estaba unido a proteínas o polimerizado en una proporción del 4 al 24 por 100 según diferentes informes, pero la magnitud de esta fracción combinada no explicaba la diferencia entre los aclaramientos de urato y de inulina. Pero, además, BERLINER y cols.<sup>44</sup> prepararon, por la técnica de Simms, ultrafiltrados de plasmas de 12 normales y 10 gotosos, hallando que la difusibilidad de los uratos del plasma, tanto en estado normal como patológico, era completa, confirmando anteriores observaciones de CHABANIER<sup>45</sup>. En ranas y serpientes, por la técnica de punción glomerular, BORDLEY y RICHARDS<sup>46</sup> habían hallado ya antes que la concentración del ácido úrico era la misma en el plasma que en el líquido glomerular y esto en un margen de concentraciones muy amplio, que iba de 1,6 a 9,4 mg. en las ranas y de 9,6 a 30 mg. por 100 en las serpientes. TALBOTT<sup>47</sup> comunicó determinaciones simultáneas de aclaramientos de uratos y de inulina y el efecto que sobre estas pruebas funcionales ejercían varios agentes sobre el cociente de estos aclaramientos (ur./inul.), que estaba aumentado por sustancias (glucosa, salicatos, rojo de fenol, Diodrast), la mayor parte de las cuales son activamente transportadas por las células tubulares, por lo que piensa que hay también un mecanismo activo tubular para la reabsorción de los uratos.

Nuevas determinaciones de la ultrafiltrabilidad del ácido úrico del plasma fueron realizadas por YU y GUT-

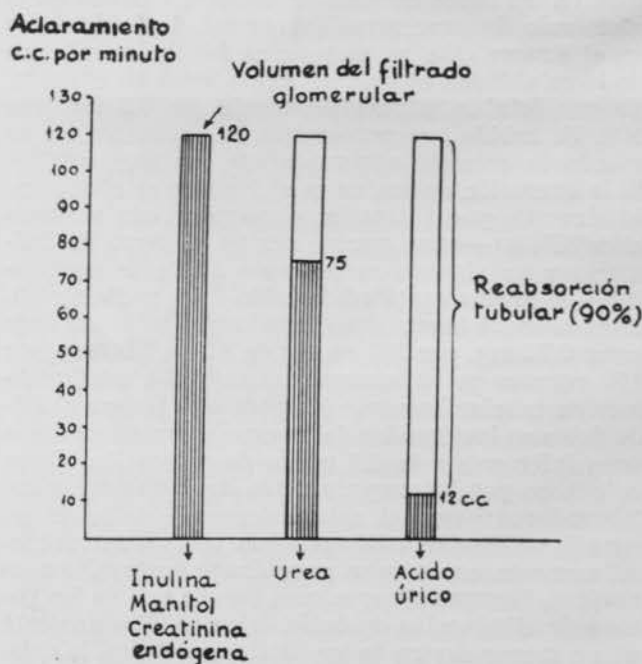


Fig. 2.

MAN<sup>48</sup>, quienes hallaron también que era completa a través de membranas de celofán, sin mostrar diferencias entre los plasmas normales y los de enfermos de gota. Las observaciones de aclaramientos superiores de ácido úrico (ver más adelante) en la disfunción tubular tipo Fanconi<sup>49,50</sup> con valores análogos al filtrado glomerular por falta de reabsorción tubular de los uratos, y la falta de acción del Benemid, en este caso, sobre la excreción del úrico, contrariamente a lo que sucede en individuos sanos, son un argumento indirecto a favor de que en condiciones normales el ácido úrico se filtra en el glomérulo y se reabsorbe en los tubos renales. Pero hay que recordar también que BENNHOLD<sup>51</sup> supone, apoyado en sus experimentos electroforéticos,

que el ácido úrico podría estar unido a las albúminas del plasma en una forma relativamente lábil frente a los aumentos de presión, por lo que su grado de unión a las proteínas plasmáticas sería, en realidad, mayor de lo que pudiera ser sospechado por los resultados de la ultrafiltración, y ello implicaría, por lo tanto, un distinto comportamiento "in vivo" que en los experimentos con membranas artificiales. Es evidente que el cálculo de los aclaramientos de ácido úrico daría valores más altos si se demostrara que parte del úrico del plasma no es filtrable a través del glomérulo, pero ello no ha sido demostrado de manera convincente. Tampoco se ha demostrado que el ácido úrico del plasma de los gotosos sea todavía menos filtrable que el de los normales. Nada hay, en el estado de nuestros conocimientos actuales, que se oponga a la conclusión lógica cuando se estudia el aclaramiento del úrico en los gotosos, y que es ésta: la calidad del esfuerzo funcional renal para la eliminación del ácido úrico en los gotosos es muy deficiente, menor muchas veces que en los normales, y, por lo tanto, incapaz de compensar las necesidades metabólicas en esta enfermedad.

Es interesante la opinión de HOFFMAN<sup>50</sup> de que las personas con hiperuricemia familiar no tienen más que la acentuación de una peculiaridad funcional normal, que viene a constituir una quiebra en los recursos de defensa del organismo, y que está compartida por toda la humanidad. Sería un defecto funcional, heredado por los primates en el proceso evolutivo. Como consecuencia de la relativa ineficacia de la función renal respecto al ácido úrico, ya que la mayor parte es nuevamente reabsorbida en los tubos después de haberse filtrado en el glomérulo, la concentración normal de ácido úrico en el plasma está ya muy cerca del límite máximo de la solubilidad estable del ácido úrico en el suero, ya que ésta es, aproximadamente, de 6,5 mg. por 100. Es sabido que por encima se encuentra en un estado de solución supersaturada, no muy estable. Si la excreción de uratos en el hombre se efectuara, idóneamente, por filtración glomerular, sin reabsorción tubular—como parece ser en el perro de Dalmacia y en algunos raros casos humanos anormales—, la misma cantidad de ácido úrico podría ser eliminada en 24 horas, pero la uricemia sería tan baja como 0,32 mg. por 100 en vez de 3,50 a 5,00 mg. por 100, como es en los hombres normales. La inútil reabsorción tubular hace que los normales tengan el ácido úrico en los líquidos del cuerpo a concentraciones poco inferiores a la del punto de saturación. Como se conoce por los experimentos de BERLINER y colaboradores<sup>47</sup> que el aclaramiento de ácido úrico, cuando se inyecta esta sustancia por vía intravenosa, aumenta con niveles sanguíneos progresivamente altos, HOFFMAN<sup>50</sup> cree que, puesto que en los gotosos la eliminación de ácido úrico en 24 horas está más o menos dentro de los límites normales, la existencia de una hiperuricemia podría ser, más bien, un mecanismo compensador para poder eliminar así una cantidad relativamente igual, ya que, probablemente, en estos sujetos con hiperuricemia familiar existe una exageración de aquel defecto funcional parcial del riñón, común a todos los hombres.

En los experimentos de BERLINER<sup>47</sup> con sobrecargas intravenosas de ácido úrico, hemos calculado los aclaramientos de uratos a partir de sus datos, hallando que un sujeto con uricemia de 3,0 mg. por 100 tiene un aclaramiento de 16,3, con 10,9 mg. por 100 el aclaramiento sube a 36,6 y con 16,2 mg. el aclaramiento llega a 45 c. c. Otra observación realizada muestra un aclaramiento espontáneo de ácido úrico de 16,3 c. c. por minuto con una uricemia de 4,57 mg. por 100 que sube

a 38,2 c. c. cuando el ácido úrico del plasma llega a 12,8 mg. por 100. Pero en los gotosos se ve justamente lo contrario, bajos aclaramientos a pesar de altas uricemias. Así, por ejemplo, en observaciones nuestras hemos registrado aclaramiento de ácido úrico bajo (5,8 c. c.) con 10,0 mg. por 100 de uricemia (enfermo R. G.) y un aclaramiento aún menor (4,5 c. c. por minuto) con una uricemia sensiblemente igual (9,5 miligramos por 100) en el enfermo L. A. BAUER y KLEMPERER<sup>51</sup> mencionan que cuando se inyecta ácido úrico en los gotosos no sube el aclaramiento, de manera contraria a los normales.

Es interesante reproducir las palabras de HOFFMAN<sup>50</sup> cuando dice que "... la hiperuricemia puede ser debida, bien a producción elevada o a menor eliminación de uratos, defectos ambos comunes a todos los hombres, pero uno de ellos o los dos son aún más pronunciados en las personas con gota. Sea cual sea la causa real de la hiperuricemia, es obvio que la incapacidad del riñón para ajustar su reabsorción tubular a las necesidades de la excreción de ácido úrico es un trastorno real".

En cuanto a la función renal, JIMÉNEZ DÍAZ<sup>48</sup> diferencia el concepto de carga y el de descarga. La primera (\*) sería la cantidad total de una sustancia que elimina el riñón en un determinado tiempo, lo que los franceses llaman "débit". La descarga es el aclaramiento renal de esa misma sustancia, y es lo que mide realmente el rendimiento funcional renal. La carga es un concepto absoluto, pero por sí misma no puede definir con exactitud el esfuerzo funcional renal, cuyo fin es la depuración sanguínea, que se conocerá, en cambio, mediante la descarga o aclaramiento, concepto relativo que considera no sólo la cantidad eliminada por la orina, sino que pone a ésta en relación con la concentración plasmática de la sustancia considerada, en este caso del ácido úrico, para evaluar así la calidad del esfuerzo funcional.

Por ello puede darse en los gotosos una eliminación de ácido úrico en 24 horas superior a la de los normales, tanto en dieta mixta normal como libre de purinas, y, a pesar de esto, haber un menor rendimiento funcional renal en cuanto a la depuración sanguínea del ácido úrico, ya que la descarga o aclaramiento suele dar cifras inferiores a las normales, aunque las demás funciones renales sean correctas (\*\*).

Es cierto que no podemos afirmar con toda seguridad que el riñón sea la sola causa de la gota, como quieren THANNHAUSER, HOFFMAN y otros, pero sí es

(\*) La "carga" o "caudal" ("débit") puede expresarse por  $U \cdot V$ , donde  $U$  es la concentración de una determinada sustancia por 100 c. c. (o por litro) de orina, y  $V$  es la diuresis o volumen-minuto de la orina.

La "descarga" es análoga al concepto de "aclaramiento" y se expresa por la fórmula

$$\frac{U \cdot V}{P}$$

en realidad, es el cociente de dividir la "carga" ( $U \cdot V$ ) por la concentración de la misma sustancia por 100 c. c. (o por litro) de plasma ( $P$ ), es decir, lo que se conoce con el nombre de aclaramiento renal ("clearance").

(\*\*) Un ejemplo podrá aclarar esta idea. Un individuo normal en dieta apurínica puede eliminar 480 mg. de ácido úrico en 24 horas con una uricemia media de 3,0 mg. por 100. Su aclaramiento medio por minuto habrá sido de 11,1 c. c. En cambio un gotoso, con una uricemia de 7,5 mg. por 100, habrá eliminado 650 mg. Apparently su riñón funciona perfectamente y elimina mucho ácido úrico; en realidad, el rendimiento funcional es muy inferior al del individuo normal e insuficiente para sus necesidades metabólicas, pues el cálculo de su aclaramiento medio nos da tan sólo 6,0 c. c. por minuto. De ahí la mala depuración sanguínea y el acúmulo de ácido úrico en el organismo.



evidente que en los gotosos la función renal carece de eficacia para conseguir que el organismo se desprenda de su exceso de ácido úrico acumulado, cuya abundancia acaso sea debida, en ciertos casos, a una auténtica sobreproducción. Desde este punto de vista, el factor renal tiene una importancia indiscutible en la gota. Cuando coincide una verdadera sobreproducción de ácido úrico con una menor capacidad excretora renal para esta sustancia, la consecuencia será un ciclo de renovación ("turnover rate") más lento, hiperuricemia y retención de ácido úrico en el organismo, es decir, todas las más importantes características fisiopatológicas de la gota. Por otro lado, si una mayor sobreproducción de ácido úrico pudiera ser neutralizada gracias a un buen funcionamiento renal, en cuanto a la eliminación de esta sustancia, aquella mayor producción sería compensada totalmente por una mayor excreción, no habría hiperuricemia ni retención tisular del ácido úrico, y el ciclo de renovación sería alto, por lo que no habría signos clínicos de gota, sino, a lo sumo, complicaciones urinarias de cristaluria o de litiasis.

Podría decirse que, en cuanto al ácido úrico, el organismo navega peligrosamente entre dos escollos, la hiperuricemia y acaso la gota, si el riñón depura mal la sangre, y la cristaluria o la litiasis, si la eliminación urinaria es demasiado grande. A veces tropieza en uno y en otro. La escasa solubilidad del ácido úrico y de los uratos es la causa principal de todo esto; si se acumula en la sangre podrá originar gota; si su concentración aumenta en una orina ácida, habrá cristaluria o calculosis; a veces, todos estos trastornos se combinan.

En contra del factor renal en la gota se cita constantemente el ejemplo de las nefritis con insuficiencia renal e hiperuricemia por retención, y en las que, siendo tan frecuentes, la gota es de extremada rareza. Pero esto podrá ser un argumento contra los que defienden la exclusividad del factor renal en la génesis de la gota, pero no, simplemente, su importancia. En primer lugar, no sabemos cuál es, en las nefritis, la magnitud de la retención total de ácido úrico, pues no disponemos de determinaciones del "pool" en esta afección; puede haber hiperuricemia sin exagerado acúmulo tisular, pues, al menos, la ausencia de tofos ya es un hecho en contra de que la uratohistequia sea importante en las nefritis. Acaso las extensas alteraciones generales que son consecuencia de muchas nefropatías hagan difícil una fijación del ácido úrico en los tejidos, pero todo ello no es más que pura conjetura, pues ni siquiera sabemos a qué atribuir ciertas tendencias locales a la formación de tofos en la gota típica, a la movilización espontánea del ácido úrico tisular en las crisis gotosas agudas o a la preferencia por la inflamación de determinadas articulaciones. El factor tisular de la gota se nos escapa por ahora.

Ahora bien, el rendimiento funcional renal para la eliminación del ácido úrico, aun siendo, en general, bajo, presenta diferencias hacia uno y otro lado, que pueden tener su importancia. En los adultos sanos no tiene trascendencia presentar aclaramientos de ácido úrico de 10 c. c. por minuto en vez de 14 ó 15 c. c. Pero si en la combinación de caracteres fijados genéticamente coincide un rendimiento renal bajo para el úrico, con una tendencia a la sobreproducción directa de esta sustancia a partir de precursores sencillos, o por vía extraxantínica, podrá surgir una gota, tanto más grave cuando mayor sea la sobreproducción y menor el rendimiento renal. A

su vez, la gota cierra un círculo vicioso cuando, tras una prolongada evolución de esta enfermedad, se originan lesiones específicas de nefroesclerosis con disminución de la función renal. En cambio, no habrá gota en los casos, relativamente raros, de aclaramientos renales altos de ácido úrico (30 c. c. o más por minuto), pero fácilmente habrá en ellos cristalluria o litiasis por irrupciones secretoras de ácido úrico tras aportes purínicos excesivos, o si, además, alguna vez coincidieran con tendencia a la sobreproducción de aquella sustancia por vías metabólicas anormales.

Que el factor renal tiene una indiscutible importancia en la gota nadie lo puede dudar, cuando el más eficaz tratamiento de que disponemos en la actualidad es el de los uricosúricos (Benemid, acetilsalicílico, etc.), cuyo efecto es "abrir" el filtro renal para el ácido úrico. Si conseguimos aumentar la eliminación renal del ácido úrico puede normalizarse la uricemia e incluso pueden reabsorberse algunos tofos, aunque persista la anomalía metabólica sobre la que no podemos actuar con eficacia terapéutica. El factor renal no es el único en la génesis de la gota, pero es de gran importancia fisiopatológica junto al factor metabólico y al posible factor local, tisular, sobre el que tan poco se sabe. La característica renal humana del escaso rendimiento funcional para la eliminación del ácido úrico es, sobre todo si se acentúa a go más, un factor fundamental de la gota, aunque, insistamos por última vez, no sea el único.

#### ACLARAMIENTOS DE ÁCIDO ÚRICO ANORMALMENTE ALTOS.

El caso opuesto al del gotoso, con acúmulo en sangre y tejidos y mala eliminación renal, es el de aquellos sujetos, de observación hasta ahora excepcional, cuyo aclaramiento de ácido úrico es muy elevado. En ellos, los mecanismos enzimáticos que condicionan la intensa reabsorción tubular del úrico están muy alterados. El aclaramiento está aumentado porque la normal reabsorción tubular puede no existir y la eliminación del ácido úrico aumenta todavía más por un proceso activo de secreción renal. Al menos, esto parece deducirse de un caso muy bien estudiado por PRAETORIUS y KIRK<sup>52</sup>. Se trataba de una persona con una concentración excesivamente baja de ácido úrico en el plasma (0,2 a 0,6 mg. por 100) y al mismo tiempo una eliminación diaria por la orina casi normal. Para asegurar la validez de los resultados se hicieron, simultáneamente, determinaciones con uricase y con el método colorimétrico de Brown, y se obtuvieron resultados prácticamente iguales. La eliminación de ácido úrico en las 24 horas era normal (690 mg.); los aclaramientos de ácido úrico, medidos en distintas ocasiones, variaban entre 164 y 284 c. c. por minuto. Eran, por lo tanto, muy altos en comparación con los aclaramientos normales de ácido úrico. El aclaramiento de inulina, por el que se medía la cuantía del filtrado glomerular, era menor que el de ácido úrico, y en esta persona fué de 113 a 127 c. c. por minuto. Los autores admiten que el ácido úrico no era reabsorbido por los túbulos, y que, además, era eliminado en un proceso de secreción activa, pero no creen que el ácido úrico fuera formado directamente en el riñón por oxidación directa de sus precursores, mediante la xantina-oxidasa, ya que hasta ahora no ha podido ser hallado este fermento en el riñón

humano. Esta observación de PRAETORIUS y KIRK parece ser la primera que se haya hecho en el hombre de un ejemplo de excreción renal del ácido úrico por un proceso análogo al de las aves y el perro de Dalmacia, pero después SIROTA y cols.<sup>78, 82</sup> han visto un aclaramiento de ácido úrico muy elevado en un enfermo con una disfunción tipo Fanconi en un adulto (40,2 c. c. por minuto), sin que se viera afectado por el Benemid por estar previamente fracasado el sistema de transporte tubular responsable de la reabsorción de los uratos. En nuestra experiencia<sup>49</sup> hemos encontrado algunos enfermos con cristaluria úrica intensa o con litiasis que presentaban cifras bajas de uricemia con aclaramientos de ácido úrico persistentemente altos (por encima de 30 c. c.). Cuaquier aporte medianamente importante de purinas que diese lugar a una irrupción de ácido úrico en la sangre tenía por consecuencia inmediata un gran aumento de la concentración urinaria de ácido úrico, rápida y masivamente excretado gracias al favorable rendimiento funcional renal para esa sustancia sin la eliminación habitual, más lenta, retrasada y monótona por haber normalmente mayor reabsorción tubular de uratos y menor aclaramiento. No nos detenemos ahora en esta particularidad funcional, hallada también en casos de cristaluria, por concentrarnos en el problema de la gota que, entre otras cosas, se caracteriza justamente por lo opuesto, es decir, por el mal rendimiento funcional del riñón para la eliminación del ácido úrico.

Recordemos tan sólo que en el perro de Dalmacia FRIEDMAN y BYERS<sup>53</sup> encontraron que el aclaramiento de ácido úrico era de igual magnitud que el de creatinina que media el filtrado glomerular, es decir, parecía que el úrico se eliminaba por filtración glomerular, pero sin ser reabsorbido en los túbulos. Los perros de otras razas tenían un aclaramiento de ácido úrico que era aproximadamente 25 por 100 del de creatinina. Entre una y otras razas no había diferencia cualitativa en cuanto al metabolismo de las purinas, sino puramente cuantitativa, pues los perros de Dalmacia forman alantoína, aunque no tan fácilmente como las otras razas, pero este relativo defecto en la oxidación del ácido úrico estaba compensado por su más fácil eliminación renal. La eliminación renal de la alantoína, al nivel aproximado del filtrado glomerular, era igual en los perros de Dalmacia que en las demás razas estudiadas. En otros experimentos, WOLFSON y cols.<sup>54</sup> hallaron que el aclaramiento de ácido úrico llegaba a ser en los perros de Dalmacia mayor todavía que la cuantía del filtrado glomerular, indicando que una proporción relativamente grande podía ser eliminada por secreción tubular activa complementaria.

#### LITIASIS ÚRICA Y CRISTALURIA EN LA GOTA.

En su resistencia a aceptar las formas larvadas y atípicas de la gota, algunos autores, pero especialmente GUDZENT<sup>2</sup>, creyeron que los cólicos nefríticos de los gotosos no tenían relación alguna con aquella afección. Es posible que alguna vez sean independientes, pero en la mayor parte de los casos los cólicos nefríticos son una consecuencia de la eliminación de calculitos o de arenillas de ácido úrico, en íntima relación con el trastorno funcional y metabólico gotoso.

Según GUTMAN<sup>15</sup>, los cálculos de ácido úrico ureterales se presentan en proporción de 10 a 15 por

100 de los enfermos con gota. JIMÉNEZ DÍAZ<sup>8</sup> ha visto una frecuencia relativamente grande de cálculos renales de ácido úrico en los enfermos de gota. Los cólicos nefríticos en los gotosos típicos o larvados pueden ser debidos al desprendimiento de un cálculo renal, pero también a obstrucción ureteral por arenillas, en una gran crisis de eliminación úrica, y a veces éstos son los más violentos. Si la obstrucción es bilateral, puede haber anuria, como hemos observado en uno de nuestros casos, aunque, felizmente, se solucionó de manera espontánea.

La litiasis renal en los gotosos es consecuencia de la infiltración úrica de las papilas, por un lado, y de la cristaluria, por otro. Pequeños tofos renales, que estén situados superficialmente en las papilas, pueden constituir el núcleo de un futuro cálculo si, por su crecimiento, erosionan de dentro a fuera el epitelio y se ponen en contacto directo con la orina, en la que fácilmente precipitan cristales. Si el cálculo se desprende de su implantación, se hace libre y puede producir entonces cólicos y obstrucción ureteral.

Sobre el nivel habitual de la eliminación de ácido úrico hay incrementos ocasionales, a veces muy intensos, especialmente después de los accesos, pero también puede haberlos sin crisis de gota articular, sino tan sólo después de transgresiones alimenticias. No es, pues, extraño que una importante proporción de enfermos de gota tenga cristaluria, con o sin crisis obstructivas ureterales, y que algunos lleguen a formar cálculos renales de ácido úrico.

La cristaluria úrica no es constante en ningún enfermo, es más o menos frecuente, pero sólo se presenta cuando se da la coincidencia ocasional de una orina de acidez extrema con una concentración más bien elevada de ácido úrico. Las descargas úricas que aparecen en forma de accesos son observadas con sorpresa, y mencionadas espontáneamente por los enfermos, para quienes se manifiestan como intensos recrudescimientos de la cristaluria o como reapariciones súbitas de los sedimentos después de fases de ausencia. En la etapa final de los ataques agudos de gota puede haber grandes eliminaciones de ácido úrico: LOEWENHARDT<sup>55</sup>, refiriendo la experiencia de la Clínica de UMBER, mencionaba un caso con una concentración elevadísima de ácido úrico en la orina (174 mg. por 100) durante el ataque de gota. Es posible que estas ondas de mayor uricosuria coincidan también con distintas situaciones funcionales, desde el punto de vista endocrino. Las grandes eliminaciones de ácido úrico, que sobrevienen al terminar un acceso agudo de gota, y que parecen corresponder a fases pasajeras de mayor "permeabilidad" funcional renal, es posible que dependan de las repercusiones endocrinas que origina el "stress" producido por un ataque de gota. Se ha comprobado que la corticotropina produce una mayor eliminación urinaria de ácido úrico por menor reabsorción tubular. ROBINSON y cols.<sup>56</sup> han visto que 50 mg. diarios de ACTH en dosis fraccionadas, por vía intramuscular, aumentan la excreción urinaria de ácido úrico en los normales de un 50 a un 100 por 100 sobre el nivel anterior.

Faltan estudios precisos sobre las condiciones físico-químicas que favorecen la precipitabilidad del ácido úrico de la orina, pero desde hace mucho tiempo se ha reconocido que hay dos factores muy importantes:

- a) La concentración de ácido úrico; y
- b) El grado de acidez actual de la orina.



Cuanto mayores sean, tanto más fácil y más intensa será la cristaluria úrica.

En la mayor parte de nuestros gotosos, un cierto grado de oliguria con orinas concentradas parecía ser la regla general (alguno hasta 640 c. c. en 24 horas), aunque no siempre se precisen bien sus causas. Solamente hay crisis de poliuria durante el ataque o inmediatamente después de él. En condiciones normales no hay retención acuosa tisular, pues no hay edemas, ni pérdidas extrarrenales en estos enfermos, por excesiva sudoración, diarreas, etc. Parece más bien haber una menor ingestión de agua, pues con la mayor claridad nos ha confesado algún enfermo que bebía poco por no sentir casi nunca sed. Sólo podemos exponer este hecho, siendo poco útil especular sobre cuál sea la génesis de un más alto umbral para la sensación de la sed, que presentan algunos gotosos. La misma característica se daba en un buen número de otras cristalurias no gotosas.

Como se ha dicho antes, en los gotosos hay un menor rendimiento funcional renal para la eliminación del ácido úrico, la sangre no queda depurada de esta sustancia hasta el nivel habitual en los normales, y existe hiperuricemia. Este menor rendimiento se expresa en el descenso de los valores de la fórmula del aclaramiento renal de ácido úrico

$$\text{aclaramiento de ácido úrico} = \frac{\text{ácido úrico en orina}}{\text{ácido úrico en plasma} \times \text{volumen de orina por minuto}}.$$

El valor del aclaramiento disminuye fundamentalmente porque aumenta el denominador (uricemia), y por ser generalmente pequeño el volumen/minuto (oliguria), pero la concentración de ácido úrico en la orina puede ser normal o incluso elevada; habiendo observado nosotros en un gotoso cifras hasta de 113 mg. por 100 (más de 1 gr. por litro), con un aclaramiento de 6,2 c. c. por minuto y una uricemia de 9,8 mg. por 100. Por ello, con aclaramientos bajos puede haber cristaluria.

El otro factor, muy importante por cierto, es la acidez urinaria. En determinaciones electrométricas efectuadas por SOBRINO en nuestro laboratorio, se han observado valores muy bajos de pH, que demostraban la intensa acidez urinaria. En orina de 24 horas se han hallado cifras verdaderamente extremadas, de 4,7 y 4,9, que son ya excepcionales en orinas correspondientes a micciones aisladas, pero muchísimo más en orinas de 24 horas, donde se mezclan las que provienen de muy distintas situaciones funcionales, del equilibrio ácido básico durante el curso del día. Ocasionalmente, en orinas de aclaramiento, por las mañanas, cuando es normal hallar ondas de alcalinuria, se han visto con frecuencia cifras inferiores a 5,0 en estos enfermos. Extraña a primera vista comprobar que algunos individuos presenten cristaluria úrica, sean o no gotosos, con concentraciones de ácido úrico en orina, expresadas en miligramos por 100, que no sobrepasan las de otros, normales, que nunca muestran cristaluria; pero tales acidurias extremas no suelen encontrarse en los normales, y parece lógico asimilar al pH excesivamente bajo un papel importante en la génesis de la cristaluria, tanto más que la mejor profilaxis de ésta es el simple cambio de reacción de la orina hacia el lado neutro o más allá aún. Uno de nuestros casos llegó a tener la enorme concentración de 155 mg. por 100, sin cristaluria, gracias a un pH de 6,8.

Sospechamos una verdadera, aunque moderada, acidosis en los gotosos, a pesar de que faltan estudios minuciosos del equilibrio ácido-básico en esta enfermedad.

Es probable que haya otros factores que favorezcan la precipitación cristalina del ácido úrico, pero no están precisados, y sería inútil teorizar sin un sólido fundamento. Por eso, hay que dar la máxima importancia a la coincidencia ocasional en la orina de una acidez extrema con una concentración elevada de ácido úrico.

En la literatura urológica se encuentran pocas referencias modernas al tema de las relaciones entre litiasis renal y gota, aunque parece iniciarse un cierto interés por esta cuestión. En 1952, KITTREDGE y DOWNS revisaron la experiencia de nueve años en la Clínica Ochser, de Nueva Orleans, y entre un número total de admisiones de 108.000 enfermos encuentran gota en 324 historias clínicas, 45 de las cuales (14 por 100) mostraban además litiasis úrica, por lo que estos autores indican que frecuentemente hay una relación bien definida entre la gota y la litiasis. El año siguiente ARMSTRONG y GREENE, de la Clínica Mayo, encuentran 32 casos de gota, entre ellos cinco con gota secundaria a leucemia o policitemia, en un total de 117 enfermos con cálculos de ácido úrico. El 78 por 100 de los enfermos con gota tenían hiperuricemia, mientras que la presentaban solamente el 21 por 100 de los no gotosos. En 1954, BOGASH y DOWBEN estudian 10 casos de recidiva de cálculos de ácido úrico y hallan que siete tuvieron artritis gotosa. Aconsejan dieta sin purinas y sólo con 30-40 gramos de proteínas de alta calidad. Había hiperuricemia en ocho casos. Antes de la restricción proteica la eliminación de ácido úrico en la orina de 24 horas era de 775 mg. como media para bajar después a 512 miligramos. KLAUS<sup>20</sup> insiste también recientemente sobre la relación entre gota larvada y la diátesis úrica litiasica.

En nuestra experiencia<sup>79</sup> hemos hallado siete casos de gota entre 37 casos de cristaluria o litiasis úrica estudiados en un año. De los 37 casos, 26 correspondían al sexo masculino (70,2 por 100) y el resto al femenino, en los que no había un sólo caso de gota, mientras que los gotosos eran 26,9 por 100 de los hombres estudiados. Otros siete hombres presentaron ocasionalmente cifras de uricemia superiores a 6,0 mg. por 100, pero no presentaban signo alguno de gota ni antecedentes familiares; sin embargo, no es absurdo suponer que alguno de ellos correspondía a verdadera gota larvada. Tres más tenían uricemias algo altas, sin ser francamente anormales. Soamente nueve enfermos de cristaluria o litiasis úricas, es decir, 34,6 por 100 de los hombres, tenían uricemias bajas menores que 5,9 miligramos. Cinco enfermos de gota y litiasis fueron estudiados en régimen normal, en régimen sin purinas y bajo la acción de uricosúricos, hallando siempre valores bajos iniciales de aclaramiento de ácido úrico con normalidad de las restantes pruebas de la función renal y sin que hubiera, junto a la hiperuricemia, cifras anormales de urea o creatinina en sangre. Sus historias clínicas fueron publicadas con detalle en el mencionado trabajo<sup>79</sup>. Confirman la gran frecuencia con que la cristaluria o la litiasis aparecen como síntoma fundamental de una gota larvada, razón por la que los urólogos pueden descubrirla con relativa frecuencia.

#### NEFROESCLEROSIS GOTOSA.

La nefroesclerosis gotosa es consecuencia de la infiltración urática del tejido intersticial del riñón.

Ya en 1863 GARROD encontró depósitos de uratos en los riñones de todos sus enfermos con gota crónica y tofos. EBSTEIN (1906) describió hallazgos similares de riñones contraídos y depósitos gotosos típicos, pero con alteraciones articulares mínimas o sin ellas, a lo que llamó gota renal primitiva. Se han descrito casos de típicos riñones gotosos, sin historia clínica de gota y sin otros hallazgos patológicos. BROWN y MALLORY<sup>61</sup> han estudiado seis casos de necropsia, en los que se han encontrado, en enfermos gotosos, depósitos de uratos en la médula renal, y aceptan que puede haber un bloqueo de los túbulos por uratos, lo que sería una explicación lógica para el desarrollo de pielonefritis en las zonas que desaguan por estos túbulos. Un caso tenía numerosos pequeños abscesos de la corteza y médula del riñón izquierdo, repletos de pus cremoso, y también algunos abscesos en el riñón derecho. Las cortezas renales estaban adelgazadas, y por examen microscópico los hallazgos esenciales eran depósitos de uratos en la médula con pielonefritis crónica muy acentuada y nefroesclerosis benigna moderada. Varios autores, entre ellos TALBOTT<sup>3</sup>, ALLEN<sup>62</sup>, etcétera, hallaron también alteraciones gotosas renales, con depósitos de uratos cristalinos, probablemente dentro de túbulos dilatados, pero también en el tejido conjuntivo intersticial. En el libro de BELL<sup>63</sup> sobre enfermedades renales se citan dos casos en los que los tofos de las pirámides fueron considerados como causa de la insuficiencia renal.

KOLLER y ZOLLINGER<sup>64</sup> han encontrado en la gota lesiones de glomeruloesclerosis con engrosamiento de la pared de los capilares y degeneración hialina. Es lesión parecida a la descrita en la diabetes por KIMMELSTIEL y WILSON, aunque hay algunas diferencias entre ambas. Hay también alteraciones tubulares degenerativas. En algunos casos hay arterioesclerosis renal generalizada, pero ZOLLINGER<sup>65</sup> cree que las lesiones vasculares son proporcionalmente menos intensas en la gota aunque se las haya dado mucha importancia. Existe además una nefritis intersticial difusa, a veces con zonas cicatriciales, radiantes o cuneiformes. Cuando hay cristales de uratos en pleno intersticio renal, pueden producirse reacciones inflamatorias por irritación mecánica o química y esclerosis perifocal.

Desde el punto de vista clínico, estas lesiones renales pueden originar un cuadro de esclerosis renal con insuficiencia. TALBOTT<sup>3</sup> cree que la insuficiencia renal es la causa más frecuente de muerte en los gotosos.

Las lesiones renales gotosas cierran el círculo vicioso de la mala eliminación del ácido úrico, primero, por motivos funcionales; luego, anatómicos.

#### SEXO Y GOTA.

El sexo, como es bien sabido, tiene mucha importancia en la gota. SMYTH y cols.<sup>66</sup> han hallado que los miembros varones de familias con hiperuricemia constitucional no suelen presentar valores elevados de ácido úrico en el plasma hasta después de la pubertad. En cambio, las mujeres no desarrollan hiperuricemia hasta después de la menopausia. En mujeres con gota premenopáusica los ataques de artritis aguda tienden a presentarse durante la menstruación, el momento en que la secreción de estrógenos es más pequeña en todo el ciclo.

El ácido úrico en plasma de los niños normales

es, como término medio, 3,3 mg. por 100. En la pubertad, las mujeres normales tienen un incremento que es de 0,8 mg. por 100 de ácido úrico en el plasma (valor medio), lo que probablemente refleja la secreción andrógena de las suprarrenales. Los hombres, con más cantidad de andrógeno, tienen un incremento normal de 1 a 2 mg. por 100.

Los intentos de tratar la gota con estrógenos no han tenido los resultados apetecidos, pero es cierto que una cierta acción antigotosa de la foliculina ha sido observada por MARAÑÓN<sup>67</sup> y sus discípulos<sup>68</sup>. WOLFSON<sup>68</sup> no ha visto alteraciones clínicas importantes en dos mujeres y en un hombre gotosos tratados con estilbestrol. Sin embargo, en un enfermo con pseudohermafroditismo y síndrome adrenogenital, grandes dosis de estilbestrol parecieron causar un descenso en el ácido úrico del plasma.

WOLFSON y cols.<sup>69</sup> han comunicado eliminaciones muy bajas de 17-cetosteroides en la orina de todos los enfermos gotosos estudiados, pero semejantes observaciones no han podido ser confirmadas por otros. BUTT y MARSON<sup>70</sup>, en 33 enfermos de gota no hallaron una desviación significativa de los valores normales y no creen que en la gota haya un andrógeno anormal que, al metabolizarse, no sea eliminado como 17-cetosteroide.

En varias observaciones se ha visto también que el término medio del ácido úrico normal en el plasma está a un nivel más bajo en las mujeres que en los hombres normales. Los valores medios de WOLFSON para ácido úrico en el plasma son de 5,27 para los hombres y 4,05 para las mujeres. Se ha visto que en los hombres con gota articular típica bastante más de la mitad tienen ácido úrico en sangre por encima de 5,5 mg. por 100, mientras que sólo la cuarta parte de las mujeres gotosas observadas tienen niveles de ácido úrico en sangre elevados.

En otras observaciones de WOLFSON se encuentra que en los hombres normales el aclaramiento de ácido úrico es de 10,3 c. c. y de 12,6 c. c. en las mujeres, mientras que el filtrado glomerular es de 119 c. c. en los hombres y 116 en las mujeres como cifras medias. El co-

cienta  $\frac{\text{aclaramiento de urato}}{\text{filtrado glomerular}}$  es de 0,087 en los

hombres y 0,109 en las mujeres. En los gotosos se encuentran cifras altas de ácido úrico, tanto en los hombres como en las mujeres: 7,88 en los primeros y 7,58 en las segundas. El aclaramiento es el mismo en los dos grupos (5,7), y en cambio el cociente

$\frac{\text{aclaramiento de urato}}{\text{filtrado glomerular}}$  es, en casos de gota, 0,089

en los hombres y 0,101 en las mujeres, es decir, aproximadamente los valores de los sanos. En cambio, los valores absolutos del filtrado glomerular son menores en los gotosos, tanto en varones (64 c. c.) como hembras (57 c. c.), en los casos de WOLFSON.

Los datos de BRÖCKNER-MORTENSEN<sup>44</sup> muestran también la misma tendencia general, con un co-

cienta  $\frac{\text{aclaramiento de uratos}}{\text{aclaramiento de creatinina exógena}}$  de 0,063

para hombres normales y 0,072 para mujeres normales.

Algunos autores, como por ejemplo GOLDSCHMIDT-



DER<sup>6</sup>, han pensado que la gota no está realmente excluida del sexo femenino, sino que en la mujer la gota atípica es mucho más frecuente que en el hombre, es decir, gota sin podagra y sin las manifestaciones articulares o los accesos agudos tan señalados como aparecen en el sexo masculino.

Siempre hay excepciones a toda regla y TALBOTT<sup>4</sup> señala dos casos poco comunes: el de un gotoso cuyos síntomas de artritis comenzaron a los seis años de edad, y el de una enferma cuya gota comenzó clínicamente a los catorce años y falleció a los cuarenta y nueve de insuficiencia renal.

Entre nuestras observaciones de litiasis o de cristaluria úrica en mujeres<sup>79</sup> no tenemos ni un sólo caso de gota y, en general, las uricemias eran más bajas en este grupo que en el masculino. En aquéllas, las cifras extremas eran 1,7 y 6,6 miligramos por 100.

#### CRISTALURIA EN LA GOTA SECUNDARIA.

La gota primitiva constitucional, hasta aquí descrita, es la forma más frecuente de esta enfermedad, pero hay que tener en cuenta, además, la gota secundaria, en la que las alteraciones litiásicas se observan también muchas veces. Esta se presenta en aquellas situaciones patológicas en que hay una mayor y más rápida degradación de los ácidos nucleicos, con liberación de gran cantidad de ácido úrico, que puede irrumpir en la sangre en cantidades realmente muy importantes. Estas hiperuricemias, que pueden ocasionar un cuadro de gota secundaria o tan sólo su complicación de cristaluria y litiasis úricas, pueden presentarse en las siguientes afecciones: leucemia, policitemia, linfomas malignos, anemias hemolíticas crónicas, anemias de Cooley y anemias perniciosas, y también en el tratamiento radioterápico de leucemias y de algunos sarcomas, así como en el tratamiento de las primeras por mostazas nitrogenadas.

Con medicamentos de este último grupo (trietilnomelamina), KRAVITZ y cols.<sup>71</sup> han observado, en una leucemia, una caída rapidísima de la leucocitosis, con disminución de tamaño del bazo, después de administrar 20 mg. de la droga durante un período de cuatro días. Con esta caída tan rápida del recuento de leucocitos se asoció una hiperuricemia, que llevó a una eliminación renal excesivamente grande de ácido úrico, con una uremia obstructiva producida por cristales. El ácido úrico subió en el suero a la cifra, extraordinariamente alta, de 26 miligramos por 100. Se presentó una oliguria acentuada, y en la orina recogida por cateterismo se encontró hematuria y cristaluria úrica. Por cistoscopia se vio cómo saían arenillas del orificio ureteral derecho, a través del cual no pudo pasarse el catéter en la primera exploración. Al día siguiente se pudo hacer un cateterismo ureteral bilateral, y poco a poco la diuresis fué haciéndose mayor, hasta que se normalizó, y finalmente la cifra de ácido úrico en sangre disminuyó hasta 4,9 mg. por 100. Con esta misma droga MCCREA<sup>72</sup> ha visto una uremia mortal, hallándose en la necropsia obstrucción de ambos uréteres por grandes masas de cristallitos y pequeños cálculos de ácido úrico. En linfomas, WEISSBERGER y PERSKY<sup>73</sup> han hallado 5,3 por 100 de casos con litiasis. La eliminación de ácido úrico en 24 horas llegó a 1.950 mg. en un caso de linfosarcoma y a 2.970 en una leucemia crónica mieloide.

Un caso semejante se observó también en una

leucemia linfática que fué tratada por radioterapia, y en ella hubo asimismo obstrucción ureteral doble con cristales de ácido úrico. MERRILL<sup>74</sup> ha comunicado en total cinco casos de uremia, que se desarrollaron poco tiempo después de la irradiación de leucemias. Tres de estos enfermos presentaron verdaderos cálculos de ácido úrico. Otro caso comunicado por LEAR y OPPENHEIMER<sup>75</sup> fué tratado por cateterismo ureteral, pero falleció de una urosepsis fulminante.

La cristaluria úrica masiva es una complicación con cuya posibilidad debe contarse en el tratamiento de una leucemia. Se ha calculado que la proporción de cálculos de ácido úrico entre los enfermos de un gran hospital ha sido de 0,07 por 100, mientras que en los casos de leucemia la frecuencia de las complicaciones de litiasis úrica sube hasta el 4,67 por 100.

En la gota secundaria a policitemia, YU y cols.<sup>76</sup> y LASTER y MULLER<sup>77</sup> han visto que la rapidez de incorporación del N<sup>15</sup> (administrado con glicina etiquetada con este isótopo) al ácido úrico es muy diferente de la que se observa en la gota constitucional primitiva, siendo más lenta en aquélla. En la gota primitiva, la mayor proporción de N<sup>15</sup> en el ácido úrico urinario se alcanza entre el segundo y el cuarto día, en tanto que en la gota secundaria hay un aumento progresivo hasta el décimo día. Se supone que la glicina se incorpora a las purinas de las células precursoras de los eritrocitos y cuando éstos maduran se produce ácido úrico por la eliminación de sus ácidos nucleicos y oxidación de las purinas contenidas, lo que explica la mayor lentitud del proceso que en la gota primitiva, en la que el paso del N<sup>15</sup> de la glicina al ácido úrico puede ser más directo y es, desde luego, mucho más rápido. En el fondo de una cristaluria o de una litiasis tampoco podemos olvidar que puede haber una policitemia, o incluso un proceso leucémico.

\* \* \*

El conocimiento actual de los fundamentos fisiopatológicos de la gota ha sido revisado desde un punto de vista general, pero con el principal objetivo de lograr una mejor comprensión del factor renal de su génesis y de las complicaciones litiásicas y cristalúricas de este trastorno metabólico. La gota produce extensas repercusiones patológicas en las articulaciones y en los huesos, en las arterias y en el riñón. Su conocimiento interesa tanto a los urólogos como a los reumatólogos, internistas y a los especialistas de enfermedades del metabolismo.

Estudiando detenidamente los enfermos con cristaluria o con litiasis úrica, se encuentran siempre algunos que presentan rasgos típicos de la enfermedad gotosa, aunque por lo general tan poco acentuados que no siempre había sido hecho, previamente, un diagnóstico exacto. Creemos, apoyados en nuestra personal experiencia, que la gota es una afección menos rara hoy día de lo que se piensa comúnmente, si no quiere hacerse su diagnóstico tan sólo cuando aparecen los rasgos característicos de la gota grave descrita por los clásicos. Acaso tales formas graves sean, de verdad, menos frecuentes, pero la alteración fisiopatológica constitucional que tiende a producir un acúmulo de ácido úrico en la sangre y en los tejidos, en muchos casos con auténtica sobreproducción de dicha sustancia, no parece ser tan excepcional en la actualidad. La más sana y equilibrada alimentación de nuestro tiempo

puede ser causa, en parte al menos, de la rareza relativa de los grandes accesos gotosos. Pero las formas larvadas y la gota *minor* han de ser bien conocidas por los médicos para que puedan ser sospechadas cuando deban serlo.

En la cristalluria y en la litiasis úrica no siempre hay, evidentemente, un fondo gotoso. Pero analizando los hechos vemos que había una parte de verdad en aquella frase, tantas veces mencionada<sup>39</sup>, que Erasmo escribió a Tomás Moro: "Tú padeces litiasis renal y yo gota; hemos contraído matrimonio con dos hermanas."

## BIBLIOGRAFIA

1. R. SEYDERHELM.—V. "Lichtenbergs Handbuch der Urologie", 1, 594.
2. F. GUDZENT.—"Gota y reumatismo" (ed. esp.). Marin, editor. Colección Marañón, 1929.
3. J. H. TALBOTT.—"Gout", Oxford Univ. Press, New York, 1945.
4. J. H. TALBOTT.—Ann. Int. Med., 31, 555, 1949.
5. CHARCOT.—(Cit. GUDZENT).
6. GOLDSCHIEDER.—Berl. Klin. Wschr., 28, 29, 1914.
7. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—"Lecciones de Patología Médica", tomo III, 1939.
8. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—"Lecciones de Patología Médica", tomo VII, 1950.
9. G. MARAÑÓN.—"Diecisiete lecciones sobre el reumatismo. Reumatismo gotoso", pág. 167. Espasa-Calpe, S. A., 1951.
10. J. ANDRÉU URRÁ.—Med. Clin., 21, 404, 1953.
11. P. BARCELÓ, L. SANS SOLÀ y A. SERRA.—Med. Clin., 22, 125, 1954.
12. J. SÉRANE y R. BONNIOT.—Presse Méd., 62, 507, 1954.
13. J. ARLET, C. LAPORTE y J. MOLE.—Toulouse Medical, 55, 271, 1954.
14. J. PERJANES.—Rev. Clin. Esp., 57, 369, 1955.
15. A. B. GUTMAN y T. F. YU.—"Advances in Internal Medicine", tomo V, 1951.
16. A. B. GUTMAN y T. F. YU.—Amer. J. Med., 13, 744, 1952.
17. A. B. GUTMAN (Combined Staff Clinic).—Amer. J. Med., 9, 799, 1950.
18. D. WILSON, A. BEYER, CH. BISHOP y J. H. TALBOTT.—J. Biol. Chem., 209, 229, 1954.
19. E. J. BIEN, T. F. YU, J. D. BENEDICT, A. B. GUTMAN y D. W. STETTEN.—J. Clin. Invest., 32, 778, 1953.
20. D. WILSON, CH. BISHOP y J. H. TALBOTT.—J. of Applied. Physiol., 4, 560, 1952.
21. J. M. BUCHANAN, J. C. SONNE y A. M. DELLUVA.—J. Biol. Chem., 173, 81, 1948.
22. M. FRIEDMAN y S. O. BYERS.—Amer. J. Med., 9, 31, 1950.
23. J. D. BENEDICT, M. ROCHE, T. F. YU, E. J. BIEN, A. B. GUTMAN y D. W. STETTEN.—Metabolism, 1, 3, 1952.
24. J. D. BENEDICT, T. F. YU, E. J. BIEN, A. B. GUTMAN y D. W. STETTEN.—J. Clin. Invest., 32, 775, 1953.
25. A. F. MULLER y W. BAUER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 82, 47, 1953.
26. J. E. WYNGAARDEN.—J. Clin. Invest., 34, 973, 1955.
27. W. GEREN, A. BENDICH, O. BODANSKY y G. B. BROWN.—J. Biol. Chem., 183, 21, 1950.
28. J. E. WYNGAARDEN y D. W. STETTEN.—J. Biol. Chem., 203, 9, 1953.
29. M. GRIFFITHS.—J. Biol. Chem., 197, 1952.
30. J. BUZARD, CH. BISHOP y J. H. TALBOTT.—J. Biol. Chem., 196, 179, 1952.
31. J. D. BENEDICT, P. H. FORSHAM y D. W. STETTEN.—J. Biol. Chem., 181, 183, 1949.
32. C. BISHOP, W. GARNER y J. H. TALBOTT.—J. Clin. Invest., 30, 879, 1951.
33. J. BUZARD, C. BISHOP y J. H. TALBOTT.—J. Biol. Chem., 196, 179, 1952.
34. W. WEINTRAUD.—Therap. der Gegenwart., 25, 97, 1911.
35. G. ZUELZER.—Berl. Klin. Wschr., 48, 2.101, 1911.
36. M. BAÑÓN, C. JIMÉNEZ DÍAZ, E. LÓPEZ GARCÍA y J. PUIG.—Rev. Clin. Esp., 6, 249, 1942.
37. J. D. BENEDICT, P. H. FORSHAM, M. ROCHE, S. SOLOWAY y D. W. STETTEN.—J. Clin. Invest., 29, 1.104, 1950.
38. M. FRIEDMAN y S. O. BYERS.—Am. J. Physiol., 154, 167, 1948.
39. S. J. THANNHAUSER.—"Tratado de metabolismo" (edición esp.). Labor, 1932.
40. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Rev. Clin. Esp., 39, 92, 1950.
41. F. S. COOMBS, L. J. PECORA, E. THOROGOOD, W. V. CON. SOLAZIO y J. H. TALBOTT.—J. Clin. Invest., 19, 525, 1940.
42. H. W. SMITH.—"The kidney". Oxford Univ. Press, New York, 1951.
43. J. H. TALBOTT.—Med. Clin. North Am., marzo, 529, 1955.
44. K. BRÖCKNER-MORTENSEN.—Medicine, 19, 161, 1940.
45. A. B. GUTMAN.—Ann. Int. Med., 39, 1.062, 1953.
46. T. F. YU, J. H. SIROTA y A. B. GUTMAN.—J. Clin. Invest., 32, 1.121, 1953.
47. R. W. BERLINER, J. G. HILTON, T. F. YU y T. J. KEN. NEDY.—J. Clin. Invest., 29, 396, 1950.
48. H. CHABANIER, M. LEBERT y LOBO-ONELL.—Compt. Rend. Soc. Biol., 87, 1.269, 1922.
49. J. BORDLEY y A. N. RICHARDS.—J. Biol. Chem., 101, 193, 1933.
50. W. S. HOFFMAN.—Journ. Am. Med. Ass., 154, 213, 1954.
51. W. BAUER y F. KLEMPERER.—"Diseases of Metabolism", pág. 619. Edit. por G. G. Duncan, Saunders, 1943.
52. E. PRAETORIUS y J. E. KIRK.—J. Lab. Clin. Med., 35, 865, 1950.
53. M. FRIEDMAN y S. O. BYERS.—J. Biol. Chem., 175, 727, 1948.
54. W. Q. WOLFSON, C. COHN y C. SHORE.—J. Exper. Med., 92, 121, 1950.
55. F. E. LOEWENHARDT.—Klin. Wschr., 1, 2.319, 1922.
56. W. D. ROBINSON, J. W. CONN, W. D. BLOCK y L. H. LONIS.—J. Lab. Clin. Med., 33, 1.473, 1948.
57. W. E. KITTRIDGE y R. DOWNS.—J. Urol., 67, 841, 1952.
58. W. A. ARMSTRONG y L. F. GREENE.—J. Urol., 70, 545, 1953.
59. M. BOGASH y R. M. DOWHEN.—J. Urol., 72, 1.057, 1954.
60. D. KLAUS.—Zeits. Ges. Inn. Med., 9, 1.157, 1954.
61. J. BROWN y G. K. MALLORY.—N. Engl. J. Med., 243, 325, 1950.
62. A. C. ALLEN.—"The Kidney". Medical and Surgical Diseases. New York, 1951.
63. E. T. BELL.—"Renal diseases". Lea & Febiger, Philadelphia, 1946.
64. F. KOLLER y H. U. ZOLLINGER.—Schweiz. Med. Wschr., 5, 97, 1945.
65. H. U. ZOLLINGER.—"Die Interstitielle Nephritis". Basel, 1945.
66. C. J. SMYTH, C. W. COTTERMAN y R. H. FREYBERG.—J. Clin. Invest., 22, 749, 1948.
67. J. GIMENA, A. BENÍTEZ DE HUELVA y C. CARRERA.—Bol. Inst. Patol. Méd., 4, 236, 1949.
68. W. Q. WOLFSON, B. ROSENBERG, B. HUDDLESTERN y K. KADOTA.—J. Clin. Endocrinol., 9, 749, 1949.
69. W. Q. WOLFSON y cols.—J. Clin. Endocrinol., 9, 497, 1949.
70. W. R. BUTT y F. B. W. MARSON.—Brit. Med. J., 8, 11, 1952.
71. S. C. KRAVITZ, H. D. DIAMOND y L. F. CRAVER.—Journ. Am. Med. Ass., 146, 1.595, 1951.
72. L. E. MCCREA.—J. Urol., 73, 29, 1955.
73. A. S. WEISSBERGER y L. PERSKY.—New Engl. J. Med., 228, 271, 1943.
74. H. LEAR y G. D. OPPENHEIMER.—Journ. Am. Med. Ass., 143, 805, 1950.
75. T. F. YU, L. R. WASSERMAN, J. D. BENEDICT, E. J. BIEN, A. B. GUTMAN y D. W. STETTEN.—Amer. J. Med., 15, 845, 1953.
76. L. LASTER y A. F. MULLER.—Am. J. Med., 15, 857, 1953.
77. J. H. SIROTA, T. F. YU y A. B. GUTMAN.—J. Clin. Invest., 31, 692, 1952.
78. L. CIFUENTES y E. CANOJA.—Arch. Españ. Urol., 11, 165, 1955.
79. T. F. YU y A. B. GUTMAN.—Proc. Soc. of Exper. Biol. Med., 84, 21, 1953.
80. H. BENNHOLD, E. KYLIN y S. RUSZNYAK.—Die Eiweisskörper des Blutplasmas. Dresden, 1938.
81. J. H. SIROTA y D. D. HAMERMAN.—Amer. J. Med., 16, 138, 1954.