

El paciente hiperuricémico

Atención a la dieta

La hiperuricemia es un trastorno que se produce como consecuencia de un inadecuado metabolismo hepático de las nucleoproteínas, cuyo producto final es el ácido úrico. Estos trastornos se traducen, a nivel orgánico, en un incremento del ácido úrico en sangre, que, a su vez, puede formar depósitos cristalinos en el tejido celular subcutáneo y cápsulas articulares.

SAGRARIO MARTÍN-ARAGÓN

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Cuando se produce un aumento de la concentración de ácido úrico en sangre se puede padecer hiperuricemia o «gota». Esta afección se caracteriza por un incremento de la concentración de ácido úrico en sangre (mayor de 7 mg/dl en varones y mujeres posmenopáusicas; 6 mg/dl en mujeres premenopáusicas y 4 mg/dl en niños) que el organismo no es capaz de eliminar por orina (mediante la filtración en los riñones), y esto hace que se acumule en forma de unas sales insolubles que son los uratos, en ciertas articulaciones. Esta afección de las articulaciones puede acabar produciendo una artritis crónica. Además, el aumento de la concentración de ácido úrico en sangre puede ocasionar cálculos renales en el riñón y producir nefropatía gotosa.

Sin embargo, el aumento del ácido úrico no tiene necesariamente que estar acompañado por los síntomas anteriormente citados, sino que puede darse un aumento de ácido úrico leve, asintomático.

En general, la hiperuricemia es una enfermedad crónica que puede ser ali-

viada o controlada manteniendo una dieta adecuada. En hiperuricemias no muy graves la dieta unida a una buena hidratación (aumento de la ingesta de agua) puede ser suficiente para alcanzar valores normales de ácido úrico, pero en otras ocasiones, cuando el metabolismo purínico está muy afectado, no sólo es necesaria la dieta, sino que ésta debe ir acompañada de un tratamiento farmacológico.

Excreción de ácido úrico

El ácido úrico se excreta del organismo normalmente a través de la orina (el 75%) y a través del intestino y de las heces (el 25%). El urato es filtrado en el riñón en su totalidad y reabsorbido en un 99% en el túbulo contorneado proximal; luego es secretado en un 50% en el asa descendente y reabsorbido en un 40% en el asa ascendente. De este modo, se excreta un 6-12% de lo filtrado originalmente, lo que corresponde a una uricosuria de 300-600 mg/24 h. Sin embargo, también es excretado en el túbulo colector medular

de la neurona, donde existe un transportador para ácidos en general, no sólo para el ácido úrico. Debido a esta característica, la eliminación normal del ácido úrico se puede ver afectada por altas concentraciones de ácido láctico que bloquean al transportador. Además, debido al pH ácido de la orina, el ácido úrico tiende a encontrarse en forma ácida, muy poco soluble, por lo que tiende a formar cristales que pueden precipitar en los túbulos renales provocando insuficiencia renal.

Se considera que un individuo tiene una excreción renal disminuida cuando excreta menos de 250-300 mg en 24 h con una dieta libre de purinas. La disminución en la excreción renal de ácido úrico puede deberse a un defecto de carácter idiopático, que hace selectiva la secreción tubular de ácido úrico. Pero, normalmente, la hiperuricemia mantenida suele deberse a la disminución del aclaramiento renal de urato, que ocurre en transplantados de riñón y en pacientes con insuficiencia renal o enfermedades renales. Los diuréticos y la ciclosporina A también favorecen la hiperuricemia. Los ancianos suelen presentar varias causas de hiperuricemia (insuficiencia renal, consumo de diuréticos, hipertensión, etc.). Por tanto, la hiperuricemia puede ser consecuencia de la suma de varios de estos mecanismos.

Etiología de la hiperuricemia

Se ha extendido la creencia de que las personas que padecen de esta afección suelen cometer excesos alimenticios o consumen alcohol. Sin embargo, lo



La hiperuricemia es una enfermedad crónica, por lo que requiere un tratamiento regular y de por vida

Origen del ácido úrico

El ácido úrico es el producto terminal del catabolismo de las purinas y sus vías metabólicas. El total corporal de ácido úrico es de aproximadamente 1.200 mg y la uricemia tiene un valor promedio de 5 mg/dl. Se estiman como normales valores de uricemia de hasta de 7 mg/dl, que corresponden al límite de la solubilidad del urato en el plasma, medido por métodos enzimáticos.

El aumento en la síntesis de purinas suele deberse a una anomalía primaria (errores genéticos) o a un aumento del metabolismo de las nucleoproteínas en trastornos hematológicos (leucemias) y en trastornos con mayor proliferación de la muerte celular de lo que se considera normal (psoriasis).

La producción de ácido úrico también aumenta después de seguir dietas hiperproteínicas o hipercalóricas. Las purinas contenidas en los alimentos y consumidas en la dieta se degradan en el organismo a bases nitroge-

nadas carentes de su ribosa correspondiente, lo que les impide utilizarse en la síntesis de ácidos nucleicos, ya que es la ribosa la que proporciona los primeros intermediarios de la síntesis de las purinas. Por tanto, estas bases nitrogenadas no constituyen pilares estructurales para el organismo y su degradación produce ácido úrico como producto final (ácido úrico exógeno).

Las principales purinas formadoras de ácido úrico son: adenina, adenosina, guanosina y guanidina. Dichas sustancias son componentes de los ácidos nucleicos, por lo que forman parte de todas las células, tanto vegetales como animales. Como consecuencia, las encontramos en los alimentos, pero también pueden ser generadas por el propio organismo, constituyendo el ácido úrico endógeno. Este último puede llegar a ser cuantitativamente más importante que el primero.

Nuevas estrategias no farmacológicas

Es fundamental la abstención absoluta de alcohol, ya que produce cantidades importantes de ácido úrico. Se ha observado que los bebedores habituales presentan, en general, unas cifras de ácido úrico superiores a las de los no bebedores. La gran cantidad de equivalentes reductores (en forma de nicotinamida adenina dinucleótido reducida [NADH]) que se generan con el consumo excesivo de alcohol sobrepasa la capacidad del hepatocito para mantener la homeostasis redox, de lo que derivan numerosas alteraciones metabólicas:

- Hiperlactidemia: contribuye a la acidosis y reduce la capacidad del riñón para excretar ácido úrico.
- Hiperuricemia: a lo anterior se suma el aumento de la síntesis de purinas.
- Hipoglicemia: bloqueo de la neoglucogénesis por sustracción del piruvato.
- Aumento de la síntesis de triglicéridos: aumento del alfa-glicerofosfato y aumento de la síntesis de ácidos grasos.
- Cetosis: aumento de cetonas en la mitocondria por exceso de ácidos grasos y depresión del ciclo cítrico por déficit de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD).

que determina el riesgo de sufrir elevación del ácido úrico o gota es principalmente el *factor hereditario*. Por ello, el 1% de la población mundial (y el 5% de las personas mayores de 65 años) tiene el nivel de ácido úrico aumentado sin haber cometido excesos en cuanto a bebida o comida. Las personas que tienen un familiar hiperuricémico o gotoso presentan mayor riesgo de sufrir la enfermedad. Se recomienda, por tanto, que los individuos con antecedentes familiares de hiperuricemia o gota se sometan a un control analítico para conocer sus valores de ácido úrico en sangre.

La hiperuricemia no necesariamente se acompaña de gota o de litiasis renal, y en ese caso se denomina hiperuricemia asintomática. Sin embargo, las posibilidades de sufrir gota aumentan significativamente cuanto mayores son las concentraciones de ácido úrico en sangre. A medida que avanza la enfermedad, los síntomas son más frecuentes y prolongados. En cuanto a los ataques, se sabe que tienen relación con la alimentación, la obesidad, la ingesta de bebidas y el ejercicio excesivo.

Hay situaciones y productos que producen de forma espontánea un aumento del ácido úrico sin presencia de un problema del metabolismo de la

purinas y por ello deben ser contemplados y eliminados antes de ponerse en tratamiento para reducir los valores de ácido úrico en sangre. Entre estos factores se encuentran:

- El estrés. En general, puede elevar la concentración de ácido úrico.
- La utilización de contrastes radiológicos iodados.
- Medicamentos como los diuréticos tiazídicos, el ácido acetilsalicílico a dosis bajas y las teofilinas.
- Destrucción masiva de células propias: leucemia, anemia hemolítica.
- Lesiones renales o nefropatías.
- Ciertos tratamientos antineoplásicos.
- Ejercicio físico muy intenso.

Al eliminar estos factores, la bajada del ácido úrico en sangre puede ser suficiente y no precisar de mayores actuaciones. En el caso de que la hiperuricemia sea secundaria a otras enfermedades habrá que tratarlas siempre que sea posible y si es secundaria a medicamentos, por ejemplo diuréticos, será conveniente sustituirlos por otros con efecto similar pero que no generen este problema.

Entre las enfermedades que producen aumento de ácido úrico se encuentran:

- Enfermedades renales: porque el ácido úrico no se elimina por la orina de forma adecuada.
- Leucemias: debido a la gran destrucción de células sanguíneas propia de esta enfermedad.
- Otras enfermedades: psoriasis, algunas anemias, neumonías, alteraciones de la tiroides y paratiroides.

Manifestaciones clínicas

Muchos de los pacientes con hiperuricemia permanecen asintomáticos durante toda su vida, pero esta probabilidad disminuye conforme aumenta el grado y la duración de la hiperuricemia. Estos pacientes, aunque no presenten síntomas, deben recibir tratamiento si la uricemia y la uricosuria son elevadas, hay antecedentes familiares o padecen de insuficiencia renal.

La fase asintomática de la hiperuricemia finaliza con el primer ataque de artritis gotosa o de cálculos renales de ácido úrico. El ataque artrítico agudo se desencadena por la precipitación del ácido úrico en forma de cristales de uratos alrededor de las articulaciones, en los cartílagos, tendones, ligamentos y en las zonas periféricas más frías (dedos, orejas). La localización más frecuente es la primera articulación metatarsofalángica del pie. Además de la inflamación localizada, puede presentarse también fiebre y otros efectos sistémicos derivados del proceso inflamatorio.

Los pacientes que van superando los ataques artríticos y no son diagnosticados o tratados pueden llegar a presentar gota crónica y la aparición de los denominados «tofos», depósitos de cristales de urato sódico que irán destruyendo los tejidos articulares y generarán la artritis crónica. La saturación de la orina con ácido úrico constituye otra manifestación clínica distinta, así como la formación de cálculos renales y arenilla.

En la artritis aguda gotosa se encuentran cristales de urato de sodio en el líquido sinovial que provienen de precipitación reciente, secundaria a mecanismos desencadenantes, o que derivan de la ruptura de depósitos cristalinos sinoviales acumulados a lo largo de años de hiperuricemia. Es interesante señalar que más que la hiper-

uricemia mantenida, lo que muchas veces desencadena un ataque es la rápida variación de la uricemia —la elevación o el descenso— en estos enfermos. Así, por ejemplo, después de una comida copiosa con alcohol, la crisis de gota se presenta 18-80 horas después de que la comida fuera ingerida, en los momentos en que la uricemia está volviendo a los valores anteriores a la comida. Esto también pudiera explicar las crisis de gota en los postoperados, porque aumenta la uricosuria y varían bruscamente los valores plasmáticos.

El cristal presente en la articulación interacciona con los sistemas de complemento, coagulación, quininas y plasminógeno, poniendo en marcha la cascada enzimática respectiva que genera numerosas moléculas con efecto inflamatorio, como las que aumentan la permeabilidad vascular, las que inducen dolor y las que son quimotácticas. Por otro lado, la interacción de los cristales con membranas celulares determina la liberación de serotonina de las plaquetas, colagenasa de los fibroblastos y polimorfonucleares y es fundamental en la fagocitosis. Es posible que los cristales sufran cierto grado de opsonización por inmunoglobulina gamma adsorbida en su superficie, lo que facilita su fagocitosis. Esta es seguida de la rápida disolución de la membrana fagolisosomal, asociada a edema y muerte celular con liberación del cristal.

Tratamiento

La hiperuricemia es una enfermedad crónica, por lo que requiere un tratamiento regular y de por vida. El tratamiento persigue evitar al máximo las complicaciones articulares y renales. La base de la terapia para evitar recaídas y crisis es la siguiente:

- El tratamiento farmacológico bajo prescripción facultativa.
- La dieta.
- Ejercicio.

El tratamiento específico de la hiperuricemia dependerá de la fase evolutiva y la intensidad de la enfermedad, pero siempre deben tratarse la hipertensión, la hiperlipidemia y el sobrepeso u obesidad asociadas. Esto implicará las correspondientes medidas dietéticas.

Para tener siempre presente

- Corregir el sobrepeso o la obesidad de forma gradual y mantener el peso adecuado
- Seguir una dieta moderada en proteínas, alta en hidratos de carbono y pobre en grasas. La mayor parte de las proteínas provendrán de alimentos como quesos, leche, huevos y vegetales, que son pobres en nucleoproteínas
- Ingerir alimentos con cantidad baja o moderada de grasa saturada y colesterol
- Evitar el ayuno prolongado
- Eliminar el alcohol
- Asegurar una ingesta de líquidos abundante para favorecer un buen flujo urinario
- Si se tiene también hipertensión o dislipidemias, realizar las dietas pertinentes

Importancia de la dieta

Los resultados que se obtienen con la dieta pueden ser no muy espectaculares debido a la importancia de la síntesis endógena de uratos. La dieta debe ser reforzada a menudo con fármacos para eliminar los uratos o para disminuir su síntesis. La formación endógena de ácido úrico a partir de sus metabolitos simples, así como la degradación de las purinas, está mínimamente influida por la regulación alimentaria. Sin embargo, el consejo dietético sigue siendo importante para el control completo del paciente con hiperuricemia, y en definitiva, para su calidad de vida. Una dieta correctora del sobrepeso rica en frutas, verduras y lácteos desnatados tiende a disminuir la necesidad de medicación y el riesgo de ataques gotosos.

Purinas

Las purinas ingeridas en la dieta se corresponden aproximadamente con un 20% de la uricemia de un sujeto. El resto viene dado por un balance entre

lo que se produce metabólicamente y lo que se excreta. Por ello, una dieta pobre en purinas ayuda a que descendan los valores del ácido úrico en sangre. Una restricción dietética estricta en purinas puede reducir la concentración de ácido úrico en sangre en un rango de 0,6-1,8 mg/dl de sangre.

Normopeso

Se debe adecuar la ingesta calórica para conseguir el normopeso de forma progresiva y no brusca (el ataque de gota puede ser provocado por una comida muy copiosa o, paradójicamente, por una cura de ayuno). Se debe intentar reducir el estrés metabólico (por ejemplo, el inducido por la cetosis de las dietas con ayuno o muy escasas en hidratos de carbono), ya que puede desencadenar un ataque artrítico agudo.

Si hay obesidad, hay que tratarla y es preciso corregir las alteraciones de las grasas en sangre (colesterol, triglicéridos), que a menudo coexisten.

Las dietas hipocalóricas para la pérdida de peso han de ser muy prudentes y poco severas en la restricción de hidratos de carbono, ya que al aumentar el catabolismo celular, se produce un incremento en la degradación de nucleoproteínas y, en consecuencia, en los valores de ácido úrico en sangre. Como la excreción de uratos disminuye con la ingestión de grasas y aumenta con la ingestión de hidratos de carbono, parece lógico que estas dietas deban ser moderadamente elevadas en hidratos de carbono y bajas en grasas y colesterol. La composición de la grasa de la dieta debería ser, principalmente, insaturada o monoinsaturada. Las dietas hipocalóricas ricas en frutas, vegetales y lácteos desnatados no sólo pueden conseguir reducir el peso corporal, sino también la uricemia y la frecuencia de los ataques de gota.

Consumo de agua

El ácido úrico circula como urato monosódico en el plasma a un pH 7,4. Al bajar el pH, se disocia el átomo de sodio y se transforma en ácido úrico, como sucede en la orina. Eso explica que los cristales que se encuentran en el tejido conectivo o en los parénquimas sean de urato, en tanto que los cristales de los cálculos renales son de ácido úrico, que es menos soluble que el



Fig. 1. Las anchoas y la carne picada tienen un elevado contenido de purinas

urato. De ahí la necesidad de alcalinizar la orina para disolver los cálculos de ácido úrico que se observan en los gotosos. Por ello, si existen cálculos renales en forma de litiasis úrica asociada, debe aumentarse la ingestión de líquidos y conseguir la alcalinización de la orina con aguas mineromedicinales bicarbonatadas sódicas. En general, se debe consumir agua en grandes cantidades para aumentar la diuresis y así eliminar la mayor cantidad posible de uratos. La cantidad diaria que se recomienda es de 2,5-3 l.

Se aconseja hacer ejercicio moderado (andar, nadar) sobre todo al principio, teniendo la precaución de hidratarse, ya que se pueden producir importantes pérdidas de agua a través del sudor y el ácido úrico sanguíneo podría experimentar una mayor concentración.

Macronutrientes

La ingesta de macronutrientes debe ser la siguiente:

- Hidratos de carbono: 60-65% del total (no más del 10% de hidratos de carbono simples, el resto, complejos).
- Grasas: 25-30% del total: 15-18% monoinsaturadas (aceite de oliva, principalmente), 5-7% poliinsaturadas y el resto, 7-8%, saturadas.
- Proteína: 10% del total.

La ingesta de otros nutrientes debe seguir las siguientes pautas:

- Fibra dietética: se debe tomar una cantidad de 25-30 g/día.
- Colesterol: no se deben sobrepasar los 300 mg/día.
- Sal: no más de 3 g/día.
- Alcohol: consumo muy moderado y no sobrepasar los 25 g/día.

Alimentos recomendados

Las fuentes principales de purinas son las vísceras, seguidas de algunos pescados grasos y el marisco. Las carnes y pescados magros contienen menor

cantidad. Algunos vegetales, como las leguminosas, tienen un contenido moderado.

Una dieta normal contiene entre 600 y 1.000 mg de purinas. En la gota grave y avanzada se restringe el contenido de purinas de la dieta a unos 100 a 150 mg diarios.

Los alimentos se pueden agrupar según su contenido en purinas:

Contenido alto en purinas (100 a 1.000 mg de purinas por cada 100 g de alimento): anchoas (fig. 1), caldo de carne, sesos, consomé, ganso, corazón, aren-



Fig. 2. La ulmaria ejerce una acción antiinflamatoria sobre la articulación

que, riñón, hígado, extracto de carne, carne picada, mejillones, perdiz, sardina, vieiras, escalopes. Los alimentos de este grupo deben eliminarse del plan de alimentación.

Contenido moderado en purinas (9 a 100 mg de purinas por cada 100 g de alimento): carne y pescado (excepto los del grupo anterior), espárragos, lentejas, hongos, espinacas. Durante las remisiones se puede consumir 5 veces a la semana una porción (60 a 90 g) de carne, pescado o pollo, o una ración (media taza) de vegetales de este grupo.

Contenido insignificante en purinas. En este grupo cabe mencionar la leche y productos lácteos, huevos, cereales, pastas alimenticias, patatas, frutas, verduras y hortalizas (excepto las del grupo anterior), aceite, azúcar, miel y productos azucarados.

Suplementos nutricionales y fitoterapéuticos

Los pacientes hiperuricémicos también puede beneficiarse de los efectos antiinflamatorios de los suplementos nutricionales ricos en ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3, como el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico y el ácido linoleico, pueden reducir la síntesis de las citocinas agresivas de la respuesta inflamatoria al interferir en la conversión del ácido araquidónico.

Para paliar el ataque agudo de gota se cuenta con plantas medicinales que ejercen una acción antiinflamatoria sobre la articulación, como el harpagofito, el sauce, la ulmaria (fig. 2), la lespedeza, la gatuña y el zumo de cerezas. También puede recurrirse a reequilibradores del metabolismo articular como complementos de aminoácidos.

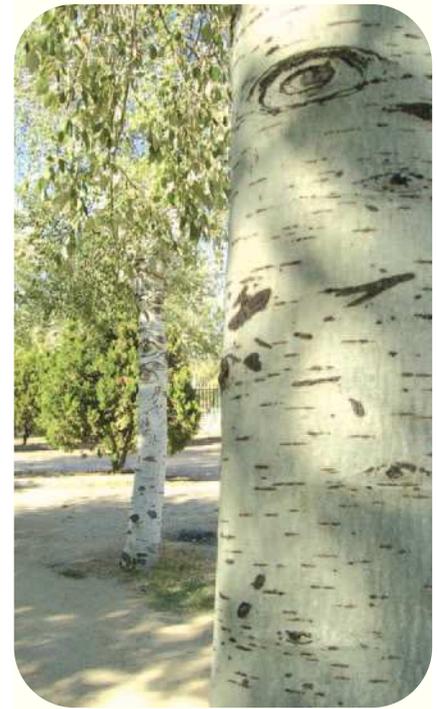


Fig. 3. El abedul ejerce una acción depurativa diurética.

Suplementos nutricionales en estudio

En la actualidad se están investigando las posibles aportaciones de los siguientes suplementos nutricionales al tratamiento de la hiperuricemia:

Ácido fólico (hasta 80 mg diarios). Algunos estudios indican que un suplemento de ácido fólico en grandes cantidades puede reducir los niveles de ácido úrico; otras investigaciones no han logrado confirmar la efectividad del ácido fólico para este propósito.

Vitamina C. El tratamiento se inicia con menos de 4 g al día y se aumenta la dosis gradualmente. En un pequeño estudio, los pacientes que tomaron 4 g de vitamina C (pero no cantidades menores) tuvieron un incremento en la excreción urinaria de ácido úrico en cuestión de horas; quienes tomaron 8 g al día durante varios días tuvieron una reducción de las concentraciones de ácido úrico en sangre. Así, un suplemento de vitamina C podría, en teoría, reducir el riesgo de los ataques de gota. Sin embargo, los autores de este estudio advirtieron de que tomar grandes cantidades de vitamina C también puede disparar un ataque agudo de gota, al modificar bruscamente los valores de ácido úrico en sangre.

Quercetina (150-250 mg 3 veces al día, tomados entre comidas). Este flavonoide inhibe la enzima xantina oxidasa, que controla el ritmo de la síntesis de ácido úrico. La quercetina también ha demostrado efectos antiinflamatorios en los estudios de laboratorio. Sin embargo, existe la duda de si un suplemento de quercetina oral puede producir en el organismo concentraciones lo bastante altas de quercetina para lograr estos efectos. Es necesario realizar estudios en humanos para confirmar el potencial beneficioso de la quercetina en la gota.

Para hacer frente a la hiperuricemia crónica, es imprescindible la protección articular y renal previa para lo cual la fitoterapia aporta antiinflamatorios como el harpagofito, el sauce y la ulmaria, productos ricos en ácidos grasos omega-3 y omega-6, y complementos de aminoácidos y minerales esenciales para la formación de hueso y cartilago.

En segundo lugar y sólo posteriormente, se trataría la hiperuricemia propiamente dicha con agentes uricosúricos como el romped piedras, la lespedeza o el jugo de cerezas; agentes depurativos diuréticos como la grama, la vara de oro, la gatuña, la cola de caballo, el abedul (fig. 3) o el maíz, y vitamina C asimilada en levaduras para prevenir la formación de cálculos en la orina y su infección. □

Bibliografía general

- Fam AG. Gout: excess calories, purines, and alcohol intake and beyond. Response to a urate-lowering diet. *J Rheumatol.* 2005;32(5):773-7.
 Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(Suppl 1):S2.
 Schlesinger N. Dietary factors and hyperuricemia. *Curr Pharm Des.* 2005;11(32):4133-8.