

# Hipouricemia y manejo renal del ácido úrico

N. Esparza Martín<sup>1</sup>, V. García Nieto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

<sup>2</sup> Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Nefrología 2011;31(1):44-50

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10588

## RESUMEN

La hipouricemia se diagnostica cuando los niveles plasmáticos de ácido úrico son menores o iguales a 2,0 mg/dl. El diagnóstico diferencial de la hipouricemia se realiza en función de la excreción fraccional de ácido úrico, y se han identificado varios transportadores y proteínas implicados en el manejo del ión urato en el túbulo proximal. En este artículo se revisan los conocimientos actuales sobre el manejo tubular renal del ácido úrico y las distintas situaciones clínicas asociadas con hipouricemia.

**Palabras clave:** Hipouricemia. Transporte tubular renal de ácido úrico.

## *Hypouricemia and tubular transport of uric acid*

### ABSTRACT

*Hypouricemia is defined when a serum urate concentration is less than or equal 2.0mg/dl. Differential diagnosis is made by fractional uric acid excretion with the identification of urate transporters and intracellular proteins involved in the tubular transport of uric acid. This review examines current knowledge on uric acid tubular transport and the various clinical situations of hypouricemia.*

**Key words:** *Hypouricemia. Renal tubular transport of uric acid.*

## INTRODUCCIÓN

La hipouricemia no tiene síntomas reconocidos y, por lo tanto, no requiere tratamiento. Sin embargo, es un signo analítico al que se debe prestar atención dado que se puede asociar con tubulopatías primarias o secundarias y con otras enfermedades subyacentes. Tradicionalmente, los clínicos no hemos dado la misma importancia a la hipouricemia que a la hiperuricemia, quizá por su menor frecuencia de presentación. Sin embargo, hoy en día es cada vez más frecuente la observación de hipouricemia en las consultas de nefrología dado que prestamos asistencia a un mayor número de pacientes con nefropatía diabética y porque cada vez es más frecuente atender a pacientes de diferentes razas y países. Además, desde un punto de vista fisiológico, se han realizado nuevas aporta-

ciones sobre los mecanismos de transporte de ácido úrico en el túbulo proximal renal, por lo que en los próximos años podrían aparecer nuevas terapias destinadas a bloquear o a estimular dichos mecanismos de transporte.

## VALORES PLASMÁTICOS Y ELIMINACIÓN URINARIA NORMALES DE ÁCIDO ÚRICO

Las concentraciones séricas de urato son más elevadas en *hombres* que en mujeres. Así, se define como hiperuricemia, en los primeros, la existencia de unos valores superiores a 7 mg/dl y en las segundas, los que sobrepasan 6 mg/dl. El urato eliminado por la orina constituye aproximadamente el 70% de la producción diaria. El resto se elimina por las heces. Los valores normales de uricosuria en adultos son  $620 \pm 75$  mg/día<sup>1,2</sup>. Es preferible estudiar la eliminación de urato en forma de índice de excreción (normal:  $0,40 \pm 0,09$  mg/100 ml)<sup>3</sup> o, mejor, como excreción fraccional (normal:  $7,25 \pm 2,98\%$ )<sup>4,5</sup>.

**Correspondencia:** Noemí Esparza Martín

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

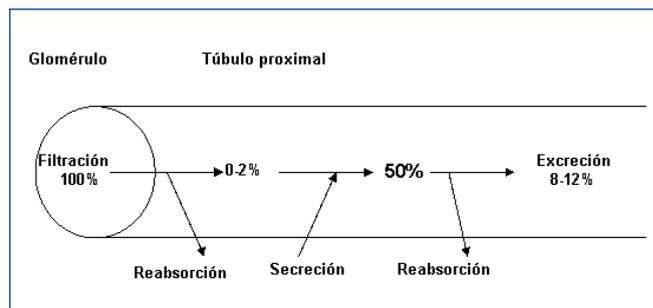
Avda. Marítima del Sur, s/n. Las Palmas de Gran Canaria.

noemiesparza@telefonica.net

## RECUERDO FISIOLÓGICO E HISTÓRICO DEL MANEJO TUBULAR RENAL DEL ÁCIDO ÚRICO. LOS NUEVOS AVANCES

A comienzos del siglo XX se suponía que el ácido úrico era filtrado por el riñón y, de este modo, se excretaba por la orina. Sin embargo, en 1950, Berliner et al. intentaron hallar una explicación al hecho, ya conocido, de que el aclaramiento de ácido úrico era menor que el de creatinina. Para dilucidar este «incomprensible fenómeno», dichos autores indujeron hiperuricemia, mediante una sobrecarga de carbonato de litio, a un grupo de sujetos sanos. Estudiando los aclaramientos de inulina y de urato, llegaron a la conclusión de que «el urato es excretado por filtración glomerular y por una reabsorción tubular activa»<sup>6</sup>. Ese mismo año, Praetorius y Kirk describieron el caso de un paciente con una importante hipouricemia en el que el aclaramiento de ácido úrico era superior al de creatinina. Esto les hizo asumir que el riñón de dicho individuo secretaba ácido úrico. Fue el primer caso descrito de hipouricemia tubular renal<sup>7</sup>.

La existencia de una fase de secreción tubular de ácido úrico fue nuevamente propuesta en 1957 cuando Gutman y Yu estudiaron a 300 pacientes con gota y concluyeron que una reducción en la secreción tubular de ácido úrico explicaría la reducción de la uricosuria que mostraban<sup>8</sup>. Cuatro años más tarde, esos mismos autores publicaron su teoría de los tres componentes. El ácido úrico circulante en la sangre sería filtrado pasivamente en el glomérulo. Posteriormente, se reabsorbería activamente en el túbulo proximal y, a continuación, sería secretado hacia la luz tubular<sup>9</sup>. A principios de los años setenta, Diamond y Paolino, mediante la combinación secuencial de diversos uricosúricos (sulfipirazona, probenecid y salicilatos a dosis elevadas) y pirazinamida, en sujetos sanos, señalaron la existencia de una reabsorción de urato que se localizaría en un lugar distal a la secreción (reabsorción postsecretora)<sup>10</sup>. La hipótesis de los tres componentes se había transformado en la de los cuatro componentes. El urato filtrado sería reabsorbido en el túbulo proximal en un 99-100% quedando en la luz tubular un 0-2% del urato filtrado. Posteriormente, se produciría una fase de secreción tubular, quedando en la luz tubular un 50% de la cantidad del urato inicialmente filtrado. Por último, se volvería a producir una reabsorción tubular proximal en una cifra cuantificada en el 80% del secretado. En fin, así se explicaría que la cantidad de ácido úrico excretada en la orina es, aproximadamente, el 10% de la cantidad de urato filtrado (figura 1). De este modo, los defectos en el manejo tubular del ácido úrico asociados con hipouricemia podían ser causados por defectos tanto de la reabsorción presecretora como de la reabsorción postsecretora aislados o combinados, o bien, por un incremento de la secreción tubular. Para establecer el mecanismo causal, se utilizaron pruebas farmacológicas con estímulo de pirazinamida (inhibiría la secreción tubular) y de probenecid o benzbromarona (inhibirían la reabsorción tubular postsecretora)<sup>11</sup>. Estas pruebas, actualmente, no se suelen realizar en la práctica diaria.

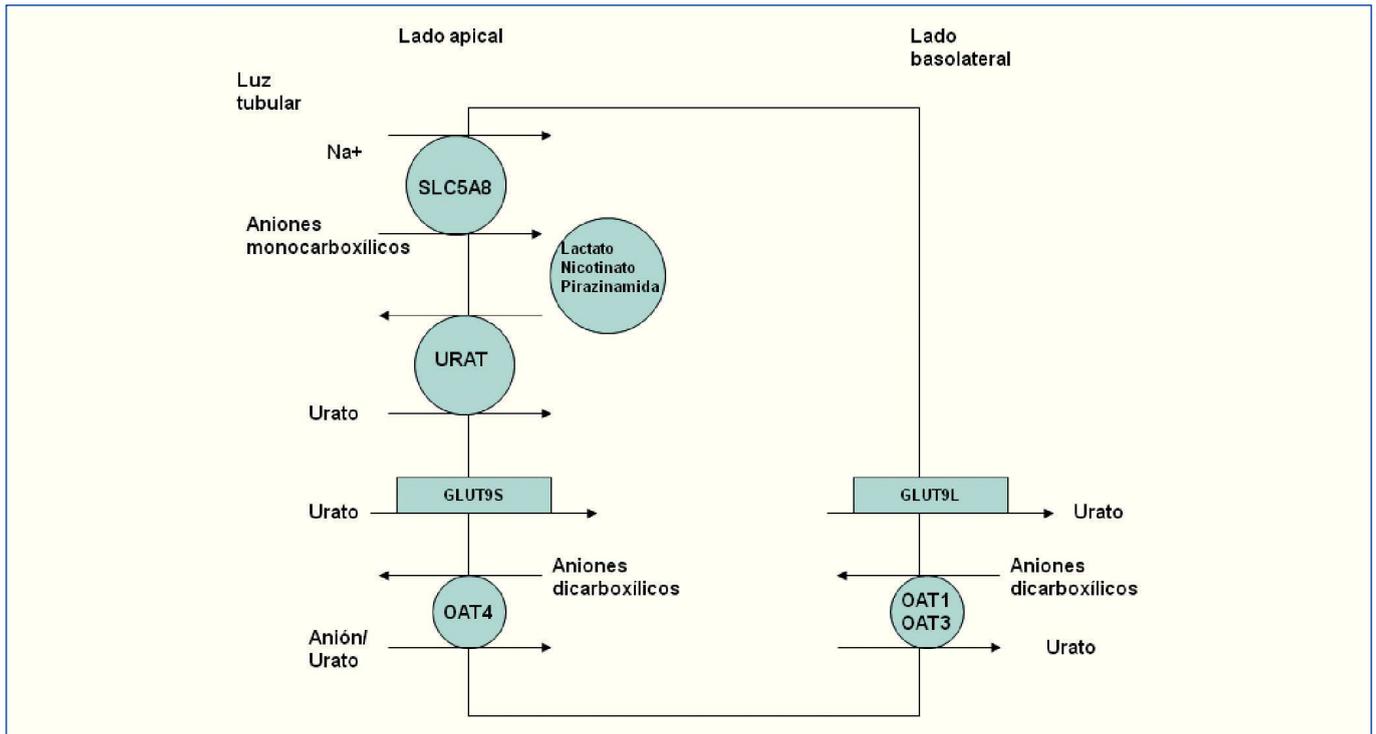


**Figura 1.** Representación esquemática de la hipótesis clásica de los cuatro componentes en el manejo tubular proximal del urato (% de urato filtrado).

Los conocimientos sobre el metabolismo del ácido úrico no cambiaron hasta que llegaron los nuevos avances consecuencia de la aplicación de las técnicas de biología molecular. Gracias a ellas, se han identificado varios transportadores y proteínas que han demostrado la complejidad del manejo del ión urato en el túbulo proximal<sup>12</sup> (figura 2).

El transportador URAT1 que reabsorbe el urato filtrado fue identificado por Enomoto et al. en 2002<sup>13</sup>. Está localizado en la membrana apical de las células del túbulo proximal y es codificado por el gen *SLC22A12*. URAT1 pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT)<sup>14</sup>. En el riñón humano, el urato es transportado por medio del URAT1 a través de la membrana apical de las células tubulares proximales, en intercambio con aniones que son transportados hacia la luz tubular para mantener un balance eléctrico adecuado (figura 2). Se han descrito mutaciones en el gen *SLC22A12* que codifica URAT1, en pacientes japoneses afectados de hipouricemia tubular renal<sup>15-17</sup>. También se han descritos mutaciones en ese gen en paciente coreanos<sup>18</sup> y en tres familias israelitas de origen iraquí<sup>19</sup>. Estos pacientes se caracterizan por niveles muy bajos de ácido úrico con una excreción fraccional del mismo elevada (alrededor de 40-90%) y una respuesta atenuada de la uricosuria al probenecid y la pirazinamida<sup>15</sup>. Tanto losartán como benzbromarona ejercen su acción uricosúrica inhibiendo la acción de URAT1<sup>20</sup>.

La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante los transportadores basolaterales. En 2003, Jutabna et al. identificaron un nuevo transportador de iones orgánicos voltaje sensible, URATv1 (OATv1), que facilita la salida de urato de la célula<sup>21</sup>. Es codificado por el gen *SLC2A9*<sup>22</sup>. Posteriormente, fue denominado como GLUT9 al conocerse que pertenece a una familia de proteínas facilitadoras del transporte de hexosas (fructosa, glucosa)<sup>23</sup>. Se han descrito dos variantes de la proteína: una isoforma GLUT9L que se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y una isoforma GLUT9S que se expresa exclusivamente en la membrana apical de dichas células<sup>24</sup>, por lo que en los pacientes con esta otra variante de hipouricemia tubular renal la reducción en la



**Figura 2.** El intercambiador URAT1 reabsorbe el urato filtrado en la membrana apical de las células del túbulo proximal en intercambio con aniones que son transportados hacia la luz tubular para mantener un balance eléctrico adecuado.

reabsorción de urato ocurre en ambos lados de las células de los túbulos proximales renales<sup>25,26</sup> (figura 2). En estos pacientes, la excreción fraccional de urato es superior a 150%<sup>26</sup>. Los portadores heterocigotos tienen niveles de urato moderadamente reducidos<sup>26</sup>.

GLUT9 es, seguramente, el principal regulador de los niveles de urato en humanos<sup>27</sup>. Así, se ha descrito que distintos polimorfismos en el gen *SLC2A9* influyen en los niveles de urato en un amplio rango de valores<sup>28-30</sup> por lo que, en el futuro, puede ser un objetivo terapéutico en pacientes con gota y con enfermedades cardiovasculares relacionadas<sup>25</sup>. Asimismo, se ha descrito la asociación entre ciertos polimorfismos del gen *SLC2A9* y el desarrollo de nefrolitiasis<sup>31</sup>.

No obstante, la cuestión del manejo renal del ácido úrico es aún compleja. En 1985, Guggino y Aronson sugirieron que la pirazinamida estimulaba la reabsorción tubular de urato mediante un cotransporte  $\text{Na}^+$ -dependiente<sup>32</sup>, es decir, lo contrario de lo conocido hasta ese momento, es decir, que inhibía la secreción tubular. Durante los años siguientes, se confirmó que existía un acoplamiento entre las reabsorciones de sodio y ácido en el túbulo proximal<sup>33</sup>. En 2004, se describió un candidato molecular para este tipo de cotransporte, *SLC5A8*, un transportador  $\text{Na}^+$ -monocarboxilato que efectuaría un cotransporte  $\text{Na}^+$ -dependiente de los aniones monocarboxílicos lactato, butirato, nicotinato,

beta-hidroxiacetato y acetoacetato<sup>34,35</sup>. Curiosamente, se ha descrito que el gen humano *SLC5A8* es un supresor tumoral. Su silenciamiento puede contribuir a la carcinogénesis y a la progresión de varios tumores. Pues bien, como aparece en la figura 2, *SLC5A8* actuaría sinérgicamente con URAT1. Este mecanismo de reabsorción tubular apical de urato implicado con la reabsorción de  $\text{Na}^+$  explicaría la hiperuricemia inducida por los cetoácidos en la cetoacidosis diabética<sup>36</sup>, la intoxicación por etanol<sup>37</sup>, el tratamiento con pirazinamida<sup>38</sup> o el síndrome metabólico<sup>39</sup>. Basta recordar que es conocido que la hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de  $\text{Na}^+$ <sup>40</sup>. Un incremento en las concentraciones séricas de estos aniones, una vez filtrados, aumentaría su reabsorción en el túbulo proximal que, a su vez, favorecería la reabsorción de urato al promover la actividad de URAT y el intercambio de esos aniones con el urato filtrado<sup>41</sup>.

En fin, la excreción por el riñón de una variedad de fármacos y metabolitos que son aniones orgánicos dicarboxílicos es mediada, mediante un intercambio con el urato, por una familia de transportadores multiespecíficos de aniones orgánicos OAT (genes *OAT*) que forman parte de la familia de transportadores de solutos *SLC22*. Diferentes OAT se localizan tanto en la membrana apical (*OAT2*, *OAT4*) como en la basolateral (*OAT1* y *OAT3*) de los túbulos proximales renales<sup>42</sup>. Se ha sugerido que el probenecid tiene su efecto uricosúrico inhibiendo *OAT4*<sup>12</sup>.

¿Y, mientras tanto, en qué ha quedado el modelo de los cuatro componentes? (figura 1). Su aceptación exige una separación anatómica de la reabsorción presecretora, la secreción tubular y la reabsorción postsecretora. En la actualidad, el mantenimiento de este esquema no se puede sostener, a falta de una detallada caracterización fisiológica y localización intrarrenal de los diferentes transportadores humanos enumerados anteriormente.

## HIPOURICEMIA

La hipouricemia se diagnostica cuando los niveles plasmáticos de ácido úrico son menores o iguales a 2,0 mg/dl<sup>43</sup>, aunque Sperling propuso que debía utilizarse 2,1 mg/dl como límite bajo de la normalidad en mujeres y 2,5 mg/dl en hombres<sup>44</sup>. Se ha comunicado que se presenta en el 0,8% de los pacientes hospitalizados y en un 0,2% de la población general<sup>45</sup>.

En 1969 fue publicado un artículo realizado en el ámbito hospitalario en Toronto (Canadá), en el que se analizaba la utilidad clínica de 1.000 determinaciones de ácido úrico no solicitadas por los médicos responsables de los pacientes, pero que los bioquímicos incluían en los resultados analíticos<sup>46</sup>. Cuarenta y cuatro pacientes tenían niveles plasmáticos de ácido úrico menores de 2,6 mg/dl (un 4,4% de las muestras analizadas). En un solo caso el clínico se cuestionó la hipouricemia. En los 43 casos restantes, la hipouricemia se consideró irrelevante. Los diagnósticos de estos 44 pacientes fueron dispares y ninguno fue diagnosticado de causas clásicas de hipouricemia como el síndrome de Fanconi<sup>47</sup> o la enfermedad de Wilson, por ejemplo.

El diagnóstico diferencial de la hipouricemia se realiza en función de la excreción fraccional de ácido úrico (tabla 1). La hipouricemia con una excreción fraccional de ácido úrico reducida se asocia con xantínuria, el tratamiento con alopurinol, las neoplasias y las alteraciones de la función hepática<sup>48</sup>. El tratamiento con rasburicasa también produce hipouricemia con excreción fraccional de ácido úrico reducida, dado que es un agente urolítico que cataliza la oxidación enzimática de ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal.

Desde un punto de vista nefrológico, resulta de interés resaltar la hipouricemia asociada a xantínuria hereditaria (déficit autosómico recesivo de la enzima xantino-oxidasa), dado que es una hipouricemia severa menor a 1 mg/dl asociada a una disminución de la excreción fraccional de ácido úrico y a un aumento de la excreción de xantina y cuyo diagnóstico de confirmación se realiza mediante biopsia hepática o intestinal que demuestre disminución de la actividad enzimática.

La hipouricemia con una excreción fraccional de ácido úrico elevada está causada, principalmente, por hipouricemia de origen tubular renal, bien en forma de tubulopatía aislada<sup>15-19,25,26</sup>, o en seno de una tubulopatía compleja como el síndrome de *de Toni-Debré-Fanconi* causado por diversas entidades como la cistinosis, el síndrome de Lowe o la intoxicación por metales pesados. Otras causas son el uso de salicilatos, los contrastes intravenosos, la nutrición parenteral total, la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias, la enfermedad de Wilson y otras causas de cirrosis, la diabetes mellitus y el síndrome de secreción inadecuada de ADH. Por último, ha sido descrita su asociación con el hiperparatiroidismo<sup>49</sup>, la hiponatremia inducida por tiazidas<sup>50</sup> y con la hiperbilirrubinemia<sup>51</sup> (tabla 1). Es necesario recordar, también, que tanto los estrógenos, como el losartán, el dicumarol, los salicilatos a altas dosis y el trimetoprim-sulfametoxazol son fármacos que aumentan la excreción urinaria de ácido úrico.

Asimismo, desde un punto de vista nefrológico, se debe resaltar la existencia de hipouricemia en la diabetes mellitus, la hipouricemia asociada a la hiponatremia y la hipouricemia secundaria a tubulopatías.

Ha sido descrito que los pacientes con diabetes mellitus pueden tener hipouricemia<sup>56,57</sup>. Esa hipouricemia es observable tanto en la diabetes mellitus tipo 1, insulino dependiente<sup>58</sup> como en la tipo 2, no insulino dependiente<sup>59,60</sup>, lo que implica que su fisiopatología debe estar relacionada, inicialmente, con alguna situación común a ambas entidades. La reducción en los niveles plasmáticos de ácido úrico se debe a un incremento de su aclaramiento renal<sup>58,61-63</sup> y sólo se observa en pacientes con niveles normales de GFR. Cuando se realizaron pruebas farmacológicas de estímulo con uricosúricos, se describió tanto un defecto en la reabsorción presecretora

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de hipouricemia según la excreción fraccional de ácido úrico

<b>Hipouricemia con EF ácido úrico reducida</b>	Xantínuria, alopurinol, rasburicasa, neoplasias, hepatopatías
<b>Hipouricemia con EF ácido úrico elevada</b>	Salicilatos, contrastes intravenosos, nutrición parenteral total, neoplasias, enfermedad de Wilson, síndrome de inadecuada secreción de ADH, síndrome de Fanconi primario o secundario, cistinosis, mieloma, metales pesados, hipouricemia tubular renal hereditaria

ra<sup>68</sup>, una combinación del anterior con un defecto en la reabsorción postsecretora<sup>62,64</sup> o este último defecto aislado<sup>62</sup>.

Incluso, en algunas comunicaciones, el aumento de la uricosuria se ha atribuido a una situación de hiperfiltración glomerular<sup>59,60</sup>, por lo que la hipouricemia podría ser un marcador de la aparición de nefropatía diabética<sup>60</sup>. Aunque no es constante, en general, se ha descrito una relación positiva entre la glucosuria y la uricosuria, de tal modo que existiría una interferencia entre la reabsorción tubular de glucosa y la capacidad tubular de reabsorción de urato<sup>61</sup>, por lo que la hipouricemia sería más probable en el caso de un mal control de la enfermedad. Así, la hipouricemia se asociaría con un mal control de la enfermedad, hiperfiltración o con un inicio tardío de la nefropatía<sup>69</sup>.

Respecto al valor de la hipouricemia en presencia de hiponatremia, la hipouricemia secundaria a expansión del volumen extracelular está asociada con una disminución de la reabsorción proximal de sodio y urato. Es frecuente en pacientes que reciben grandes cantidades de fluidos por vía intravenosa, que tienen polidipsia psicógena o en pacientes con SIADH. En estas situaciones, la restricción de agua corrige la hiponatremia y la hipouricemia. Sin embargo, la hipouricemia de los pacientes con enfermedad intracraneal y asociada con síndrome pierde-sal cerebral no se corrige con restricción de agua.

La hipouricemia no produce síntomas por sí misma. Los síntomas son los de la enfermedad causal. Sin embargo, la hipouricemia tubular aislada puede asociarse con nefrolitiasis y con fracaso renal agudo inducido por el ejercicio en pacientes portadores de mutaciones tanto en el gen *URAT*<sup>13,15-17</sup> como en el *GLUT9*<sup>25</sup>. En estos casos, la

clínica de presentación es fatiga generalizada, náuseas o vómitos y malestar abdominal difuso; se suele presentar aproximadamente a las 2 semanas de haber realizado el ejercicio físico. Si el paciente ha sido previamente diagnosticado de hipouricemia su diagnóstico es sencillo y el tratamiento más temprano. Por ello, es recomendable que en las revisiones médicas rutinarias previas a la realización de ejercicio físico se determinen los niveles de ácido úrico, especialmente en asiáticos<sup>52</sup>. Se han propuesto dos mecanismos para explicar la producción del fallo renal agudo. En primer lugar, la nefropatía aguda por urato, causada por un incremento de su producción durante el ejercicio físico que culmina en su precipitación intratubular. El segundo mecanismo sería la agresión renal isquémica secundaria a la vasoconstricción de los vasos renales mediada por la producción de radicales libres de oxígeno durante el ejercicio<sup>53</sup>. Se sabe que el ácido úrico es el antioxidante soluble más abundante en humanos, de tal modo que se ha demostrado que preserva la función endotelial en las situaciones de estrés oxidativo<sup>54</sup>. Este mecanismo se apoya en los resultados histológicos que han demostrado necrosis tubular aguda<sup>55</sup>, aunque debe considerarse sólo como un cofactor desencadenante, puesto que no se ha descrito fracaso renal agudo inducido por el ejercicio en pacientes con xantínuria<sup>26</sup>. Dinour et al. han propuesto un tercer mecanismo. Así, la acumulación de aniones no eliminados en los pacientes portadores de mutaciones tanto en el gen *URAT* como en el *GLUT9* ejercería un efecto tóxico tubular que conduciría a una necrosis tubular aguda<sup>26</sup>.

Por último, queremos resaltar que es muy rara la asociación de hipouricemia tubular hereditaria e hipertensión arterial, dado que sólo se ha comunicado un caso en la bibliografía médica<sup>71</sup>.

## CONCEPTOS CLAVE

1. Se define hipouricemia cuando los niveles plasmáticos de ácido úrico son menores o iguales a 2 mg/dl.
2. El diagnóstico diferencial de la hipouricemia se realiza habitualmente valorando la excreción fraccional de ácido úrico.
3. La hipouricemia con excreción fraccional de ácido úrico reducida se asocia con defectos en la producción de ácido úrico.
4. La hipouricemia con excreción fraccional de ácido úrico aumentada se asocia con defectos en el transporte tubular proximal de ácido úrico.
5. Actualmente se han producido avances en la identificación de los transportadores tubulares proximales de ácido úrico y en los genes que los codifican.
6. La hipouricemia es un marcador bioquímico de tubulopatía primaria o secundaria y de otras enfermedades subyacentes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Nieto V, Luis Yanes MI, Callejón A. Disfunción tubular proximal renal en la diabetes mellitus insulino-dependiente. *Nefrología* 2001;21(Supl 3):32-8.
2. Shichiri M, Iwamoto H, Shiigai T. Diabetic renal hypouricemia. *Arch Intern Med* 1987;147:225-8.
3. Simkin PA, Hoover PL, Paxson CS, Wilson WF. Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmorning serum and urine samples. *Ann Intern Med* 1979;91:44-7.
4. Santos F, García Nieto V. Función renal basal. En: García Nieto V, Santos F, Rodríguez-Ilturbe B, eds. *Nefrología Pediátrica* (2.ª ed.). Madrid: Aula Médica, 2006;39-49.
5. Rieselbach RE, Steele TH. Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease. *Am J Med* 1974;56:665-75.
6. Berliner RW, Hilton JG, Yu TF, Kennedy TJ. The renal mechanism for urate excretion in man. *J Clin Invest* 1950;29:396-401.
7. Praetorius E, Kirk JE. Hypouricemia: With evidence for tubular elimination of uric acid. *J Lab Clin Med* 1950;35:865-8.
8. Gutman AB, Yu TF. Renal function in gout; with a commentary on the renal regulation of urate excretion, and the role of the kidney in the pathogenesis of gout. *Am J Med* 1957;23:600-22.
9. Gutman AB, Yu TF. A three-component system for regulation of renal excretion of uric acid in man. *Trans Assoc Am Physicians* 1961;74:353-65.
10. Diamond HS, Paolino JS. Evidence for a postsecretory reabsorptive site for uric acid in man. *J Clin Invest* 1973;52:1491-9.
11. Muñoz Sanz A, García Puig J, Mateos F, Barbado FJ. Fisiopatología renal del ácido úrico. Estudio farmacológico. *Med Clin (Barc)* 1982;78:70-4.
12. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:151-7.
13. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002;417:447-52.
14. Koepsell H, Endou H. The SLC22 drug transporter family. *Pflügers Arch* 2004;447:666-76.
15. Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H, et al. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:164-73.
16. Komoda F, Sekine T, Inatomi J, Enomoto A, Endou H, Ota T, et al. The W258X mutation in SLC22A12 is the predominant cause of Japanese renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19:728-33.
17. Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, Kamitsuji S, Hisatome I, Shibasaki T, et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. *Clin Genet* 2008;74:243-51.
18. Cheong HI, Kang JH, Lee JH, Ha IS, Kim S, Komoda F, et al. Mutational analysis of idiopathic renal hypouricemia in Korea. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:886-90.
19. Dinour D, Gafter U, Knecht A, Rachamimov R, Serban I, Holzman EJ. Novel missense mutations in the Urat1 gene are associated with renal hypouricemia in Iraqi-Jews. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:89A.
20. Nindita Y, Hamada T, Bahrudin U, Hosoyamada M, Ichida K, Iwai C, et al. Effect of losartan and benzbromarone on the level of human urate transporter 1 mRNA. *Arzneimittelforschung* 2010;60:186-8.
21. Jutabha P, Kanai Y, Hosoyamada M, Chairoungdua A, Kim DK, Iribe Y, et al. Identification of a novel voltage-driven organic anion transporter present at apical membrane of renal proximal tubule. *J Biol Chem* 2003;278:27930-8.
22. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem* 2008;283:26834-8.
23. Phay JE, Hussain HB, Moley JF. Cloning and expression analysis of a novel member of the facilitative glucose transporter family, SLC2A9 (GLUT9). *Genomics* 2000;66:217-20.
24. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, Phay JE, Moley JF, Moley KH. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. *J Biol Chem* 2004;279:16229-36.
25. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet* 2008;83:744-51.
26. Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, Sawyer L, Richardson W, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:64-72.
27. Preitner F, Bonny O, Laverrière A, Rotman S, Firsov D, Da Costa A, et al. GLUT9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:15501-6.
28. Li S, Sanna S, Maschio A, Maschio A, Busonero F, Usala G, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric levels in Sardinia and chianti cohorts. *PLoS Genet* 2007;3:e194.
29. Brandstätter A, Kiechl S, Kollerits B, Hunt SC, Heid IM, Coassin S, et al. The gender-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric levels is modified by BMI. *Diabetes Care* 2008;31:1662-7.
30. Vitart V, Rudan I, Hayward C, Gray NK, Floyd J, Palmer CN, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration and gout. *Nat Genet* 2008;40:437-42.
31. Polasek O, Gunjaca G, Kolcic I, Zgaga L, Dzijan S, Smolic R, et al. Association of nephrolithiasis and gene for glucose transporter type 9 (SLC2A9): study for glucose transporter type 9 (SLC2A9): study of 145 patients. *Croat Med J* 2010;51:48-53.
32. Guggino SE, Aronson PS. Paradoxical effects of pyrazinoate and nicotinate on urate transport in dog renal microvillus membranes. *J Clin Invest* 1985;76:543-7.
33. Kahn AM. Indirect coupling between sodium and urate transport in the proximal tubule. *Kidney Int* 1989;36:378-84.
34. Coady MJ, Chang MH, Charron FM, Plata C, Wallendorff B, Sah JF, et al. The human tumour suppressor gene SLC5A8 expresses a Na-monomercarboxylate cotransporter. *J Physiol* 2004;557:719-31.
35. Gopal E, Fei YJ, Miyauchi S, Zhuang L, Prasad PD, Ganapathy V. Sodium-coupled and electrogenic transport of B-complex vitamin nicotinic acid by slc5a8, a member of the Na/glucose co-transporter gene family. *Biochem J* 2005;388:309-16.

36. Padova J, Bendersky G. Hyperuricemia in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1962;267:530-4.
37. Lieber CS, Jones DP, Losowsky MS, Davidson CS. Interrelation of uric acid and ethanol metabolism in man. *J Clin Invest* 1962;41:1863-70.
38. Cullen JH, Levine M, Fiore JM. Studies of hyperuricemia produced by pyrazinamide. *Am J Med* 1957;23:587-95.
39. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinero E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA* 1993;270:354-9.
40. Ter Maaten JC, Voorburg A, Heine RJ, Ter Wee PM, Donker AJ, Gans RO. Renal handling of urate and sodium during acute physiological hyperinsulinaemia in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 1997;92:51-8.
41. Mount DB. Molecular physiology and the four-component model of renal urate transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:460-3.
42. Xu G, Bhatnagar V, Wen G, Hamilton BA, Eraly SA, Nigam SK. Analyses of coding region polymorphisms in apical and basolateral human organic anion transporter (OAT) genes [OAT1 (NKT), OAT2, OAT3, OAT4, URAT (RST)]. *Kidney Int* 2005;68:1491-9.
43. Ramsdell CM, Kelly WN. The clinical significance of hypouricemia. *Ann Intern Med* 1973;78:239-42.
44. Sperling O. Uric acid. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease* (6.ª ed.). New York: McGraw Hill, 1989;2605-19.
45. Yanase M, Nakahama H, Mikami H, Fukuhara Y, Orita Y, Yoshikawa H. Prevalence of hypouricemia in apparently normal population. *Nephron* 1988;48:80.
46. Lawee D. Uric acid: The clinical application of 1000 unsolicited determinations. *Canad Med Ass J* 1969;100:838-41.
47. Moriwaki Y, Yamamoto T, Takahashi S, Hiroishi K, Yamakita J, Nasaiko Y, et al. Uric acid transport in Fanconi syndrome with marked renal hypouricemia: Analysis using pyrazinamide and benzbromarone. *Nephron* 1996;74:452-3.
48. Bodier L, Blanchard A, Sarret D, Hérody M, Nédélec G, Duvic C. Hypouricemia, an old subject and new concepts. *Presse Med* 2004;24:555-63.
49. Gibson T, Sims HP, Jimenez SA. Hypouricaemia and increased renal urate clearance associated with hyperparathyroidism. *Ann Rheum Dis* 1976;35:372-6.
50. Sonnenblick M, Rosin AJ. Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatremia. *Postgrad Med J* 1986;62:449-52.
51. Schlosstein L, Kippen I, Bluestone R, Whitehouse MW, Klininberg JR. Association between hypouricaemia and jaundice. *Ann Rheum Dis* 1974;33:308-12.
52. Akio N, Ryo N, Yukishige Y. Renal hypouricemia in school-aged children: screening of serum uric level before physical training. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1898-900.
53. Sperling O. Hereditary renal hypouricemia. *Mol Genet Metab* 2006;89:14-8.
54. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers. *Diabetes* 2006;55:3127-32.
55. Ohta T, Sakano T, Igarashi T, Itami N, Ogawa T. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricemia: Results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1447-53.
56. DeCoek NM. Serum urate and urate clearance in diabetes mellitus. *Aust Ann Med* 1965;14:205-9.
57. Herman JB, Keynan A. Hyperglycemia and uric acid. *Isr J Med Sci* 1969;5:1048-52.
58. Shichiri M, Iwamoto H, Shiigai T. Diabetic renal hypouricemia. *Arch Intern Med* 1987;147:225-8.
59. Shichiri M, Iwamoto H, Marumo F. Diabetic hypouricemia as an indicator of clinical nephropathy. *Am J Nephrol* 1990;10:115-22.
60. Golik A, Weissgarten J, Cotariu D, Cohen N, Zaidenstein R, Ramot Y, et al. Renal uric acid handling in non-insulin-dependent diabetic patients with elevated glomerular filtration rates. *Clin Sci* 1993;85:713-6.
61. Erdberg A, Boner G, Van Dyk DJ, Carel R. Urine uric acid excretion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Nephron* 1992;60:134-7.
62. Recio JM, García Nieto V, Muñoz A, Pereyra F. Manejo tubular renal del ácido úrico en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1. *Nefrología* 1999;19:482-3.
63. Durá Travé T, Moya Benavent M, Casero Ariza J. Hipouricemia renal en la diabetes mellitus infanto-juvenil. *An Esp Pediatr* 1996;44:425-8.
64. Magoula I, Tsapas G, Paletas K, Mavromatidis K. Insulin-dependent diabetes and renal hypouricemia. *Nephron* 1991;59:21-6.
65. González-Sicilia L, García-Están J, Martínez-Blázquez A, Fernández-Pardo J, Quiles JL, Hernández J. Renal metabolism of uric acid in type I insulin-dependent diabetic patients: Relation to metabolic compensation. *Horm Metab Res* 1997;29:520-3.
66. Goembiewska E, Ciechanowski K, Safranow K, Kedzierska K, Kabat-Koperska J. Renal handling of uric acid in patients with type 1 diabetes in relation to glycemic control. *Arch Med Res* 2005;36:32-5.
67. Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos MO, Steer S, Manolescu A, Cheeseman CI, Moley KH. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Mol Endocrinol* 2006;20:686-97.
68. Hisatome I, Sasaki N, Yamakawa M, Kobayashi M, Tanaka Y, Kosaka H, et al. Two cases of persistent hypouricemia associated with diabetes mellitus. *Nephron* 1992;61:191-9.
69. Bo S, Cavallo-Perin P, Gentile L, Repetti E, Pagano G. Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes. *Eur J Clin Invest* 2001;31:318-21.
70. Pitocco D, Di Stasio E, Romitelli F, Zaccardi F, Tavazzi B, Manto A, et al. Hypouricemia linked to an overproduction of nitric oxide is an early marker of oxidative stress in female subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:318-23.
71. Ito O, Hasegawa Y, Sato K, Mitsui H, Yuda F, Sato H, et al. A case of exercise-induced acute renal failure in a patient with idiopathic renal hypouricemia developed during antihypertensive therapy with losartan and trichlormethiazide. *Hypertens Res* 2003;26:509-13.