

Comportamiento fisiológico de las fases tubulares que modulan la excreción renal de ácido úrico para diferentes cargas filtradas

J. GARCIA PUIG, F. MATEOS ANTON *, E. PRIETO, T. RAMOS *, E. HERRERO *, A. MUÑOZ SANZ, A. LESMES y G. GASPAR.

Departamento de Medicina Interna (Prof. J. Ortiz Vázquez) y Biopatología Clínica * (Dr. J. M. Gómez Mantilla). Ciudad Sanitaria La Paz. Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN

Con el fin de evaluar el protagonismo de las distintas fases tubulares que controlan fisiológicamente la uricemia y uricuria realizamos las pruebas farmacológicas de la pirazinamida y probenecid a 10 varones control en situación de hiperuricemia (>6.5 mg/dl), normouricemia (3.6 – 6.4 mg/dl) e hipouricemia (<3.5 mg/dl).

La reabsorción presecretora siempre fue superior al 99 % del ácido úrico (AU) filtrado. La secreción tubular osciló en torno al 40 % del AU filtrado, siendo significativamente mayor en situación de hiperuricemia que en hipouricemia. La reabsorción postsecretora del AU secretado fue menor en hiperuricemia que en los estados de normouricemia e hipouricemia. Estos resultados permiten concluir que, en condiciones normales cuando la uricemia se eleva alrededor de 10 mg/dl, el balance secreción tubular – reabsorción postsecretora modula la concentración plasmática de AU merced a un leve aumento de la primera y marcada disminución de la segunda. La situación de hipouricemia no indujo modificaciones tubulares inversas acaso porque la disminución de la concentración plasmática de AU posea menor trascendencia fisiopatológica que la hiperuricemia.

Palabras clave: Uricemia. Uricuria. Pirazinamida. Probenecid.

SUMMARY

In order to evaluate the protagonism of the different plases that influence renal excretion of uric acid, pyrazinamide (PZA) and probenecid (BP) tests were performed in 10 normal controls in a hyperuricemic (over 6.5 mg/dl), normouricemic (3.6 to 6.4 mg/dl), and hypouricemic (under 3.5 mg/dl) state. Presecretory reabsorption of the filtered urate load was always above 99 %, indicating that filtered urate undergoes virtually complete proximal reabsorption. The maximum uricosuric response to PB, equated with the minimum secretory rate, was significantly higher in the hyperuricemic state (42.6 ± 1.8 % and 37.2 ± 1.8 % of filtered urate, respectively; $p < 0.05$). Since PB selectively inhibits tubular reabsorption of secreted urate, the difference between secreted and excreted uric acid becomes a valid measure of urate reabsorption distal to the secretory site and amounted to 75 % of the secreted load in the normo and hypouricemic states. Postsecretory reabsorption was significantly lower in the hyperuricemic state ($p < 0.01$). This data allows us to conclude that when serum uric acid increases normal kidneys modulate uricemia by increasing tubular secretion and diminishing postsecretory reabsorption.

Key words: Uricemia. Uricuria. Pyrazinamide. Probenecid.

INTRODUCCION

Las enfermedades capaces de alterar el metabolismo del ácido úrico (AU) pueden clasificarse atendiendo a las desviaciones normales de la uricemia y/o de la uricuria. Fisiopatológicamente toda hiperuricemia puede deberse a una sobreproducción de AU y/o a una infraexcreción relativa del mismo ¹. De forma similar, toda hipouricemia es consecuencia de una reducida síntesis de AU y/o elevada excreción renal de uratos ².

En la actualidad se admite que el riñón gobierna la excreción de AU mediante un sistema de 4 componentes: (a) filtración glomerular del AU plasmático virtualmente completa; (b) reabsorción presecretora de la casi totalidad del AU filtrado; (c) secreción tubular, distal de la fase anterior, próxima al 50 % de la carga filtrada; (d) reabsorción postsecretora del 70-80 % del AU secretado ³. La uricuria final vendrá determinada por la suma de la filtración glomerular y secreción tubular menos la reabsorción pre y postsecretora, y constituye el 10-12 % del AU filtrado ³.

El conocimiento de estos hechos fisiológicos ha sido posible merced al estudio de la respuesta renal uricosúrica que provocan determinados fármacos capaces de bloquear selectivamente alguna de las diferentes fases que gobiernan la excreción de AU ⁴. Así, la administración de pirazinamida (PZA) a dosis elevadas ocasiona una reducción de la uricuria casi total por inhibición de la secreción tubular, lo que permite estimar la cuantía del AU filtrado que se reabsorbe ⁵. La benzobromarona (BZ), benzydaron, probenecid (PB), o sulfinpirazona bloquean selectivamente la reabsorción postsecretora de AU y su máxima acción uricosúrica permite evaluar la cuantía mínima del AU secretado ³. La diferencia entre la uricuria basal y la obtenida con estos fármacos permitirá conocer la reabsorción postsecretora.

Las distintas fases que gobiernan la excreción renal de AU han sido estudiadas en situación de normouricemia ³, pero ignoramos si el comportamiento fisiológico de las mismas es o no semejante para diferentes cargas filtradas de AU.

MATERIAL Y METODOS

Sujetos: El estudio se realizó con la colaboración voluntaria de 10 varones sanos de edades comprendidas entre 22 y 58 años (media, 33.4 años). Cada sujeto control fue estudiado en situación basal o de normouricemia (3.6 – 6.5 mg/dl), hiperuricemia (superior a 6.5 mg/dl) e hipouricemia (inferior a 3.5 mg/dl).

Procedimientos: En la semana previa al inicio del estudio y durante el mismo indicamos una dieta pobre en purinas y abandonar cualquier medicación diferente a la recomendada. Las pruebas de la PZA y PB se efectuaron durante la mañana en ayunas, y tras recolección urinaria de 24 h. al

final de la cual se obtuvo sangre venosa. Cada sujeto recibió el aporte hídrico necesario por vía oral con el fin de mantener una diuresis superior a 5 ml/min, durante toda la prueba. Tras efectuar 3 períodos de aclaramiento de 20 min. administramos PZA (3 g.) o PB (2 g.) por vía oral y esperamos 45-60 min. a que el fármaco ejerciese su máxima acción. Posteriormente realizamos otros 3 períodos de aclaramiento de 20 min. (PZA) ó 30 min. (PB). En la mitad de cada período de aclaramiento se obtuvo sangre venosa mediante cateter colocado en una vena antecubital.

La situación de hiperuricemia se obtuvo mediante la administración oral de la sal sódica de RNA (5 g./8 h.) durante los 3 días previos a la realización de las pruebas farmacológicas. El estado de hipouricemia fue inducido con alopurinol (300 mg/8 h.) durante los 4 días anteriores, suspendiéndose 24 h. antes de iniciar cada prueba farmacológica.

Cálculo de las fases que gobiernan la excreción renal de AU:

- a) Carga filtrada de AU = $Pur \cdot Ccr$ ($\mu\text{g}/\text{min.}$)
- b) Reabsorción presecretora = $Pur \cdot Ccr - Uur$ PZA ($\mu\text{g}/\text{min.}$)
- c) Secreción tubular = Uur PB ($\mu\text{g}/\text{min.}$)
- d) Reabsorción postsecretora = Uur basal – Uur PB ($\mu\text{g}/\text{min.}$)

Métodos analíticos: Las concentraciones de creatinina y ácido úrico en suero y orina se determinaron mediante las técnicas de la creatininas ⁶ y uricasa-catalasa ⁷, respectivamente.

Análisis estadístico: Con el test de Kolmogorov-Smirnov comprobamos que las muestras tenían una distribución normal y que no existían diferencias entre las varianzas (prueba F de Fisher). El estudio comparativo entre las diferentes situaciones de uricemia se efectuó con el test de la t de Student y la correlación uricemia-uricuria mediante el coeficiente de Spearman.

RESULTADOS

La concentración sérica y excreción renal de AU en situación de hiperuricemia (>6.5 mg/dl), normouricemia (3.6 – 6.4 mg/dl) e hipouricemia (<3.5 mg/dl) fueron significativamente diferentes ($p < 0.01$) (Tabla I).

La correlación entre la Pur (mg/dl) y Uur (mg/dl) mostró una elevada significación estadística ($r = 0.90$; $p < 0.01$) siendo la recta de regresión $y = 175.75x - 318.16$ (Figura 1).

El filtrado glomerular fue determinado el día previo a cada prueba farmacológica y durante las mismas no experimentando modificaciones individuales significativas. Los valores de todas las determinaciones de Ccr oscilaron entre 92 - 153 ml/min/1.73 m².

El porcentaje del AU filtrado que se reabsorbe presecretoramente fue siempre superior al 99 % y similar en las tres situaciones de uricemia (Tabla I).

La excreción máxima de AU tras la administración de PB (secreción tubular) y expresada en $\mu\text{g}/\text{min}$ fue

TABLA I

URICEMIA, URICURIA, REABSORCIÓN PRESECRETORA (TEST DE LA PZA), SECRECIÓN TUBULAR Y REABSORCIÓN POSTSECRETORA (TEST DEL PB) DE VARONES CONTROL EN SITUACIÓN DE HIPERURICEMIA, NORMOURICEMIA E HIPOURICEMIA. (MEDIA ± E.S.M.)

	Pur mg/dl	Uur mg/24 h.	Reabsorción presecretora (% del AUF)	Secreción tubular (% del AUF)	Reabsorción postsecretora (% del AUS)
HIPERURICEMIA (6.5 mg/dl)	10.1 ± 0.4*	1415 ± 109*	99.7 ± 0.1	42.6 ± 1.8++	68.4 ± 1.8*
NORMOURICEMIA (3.6.6.4 mg/dl)	5.1 ± 0.1	520 ± 18	99.5 ± 0.2	40.4 ± 2.4	76.6 ± 1.4
HIPOURICEMIA (3.5 mg/dl)	2.7 ± 0.1*	176 ± 14*	99.6 ± 0.1	37.2 ± 1.8	75.7 ± 1.7

Pur = uricemia; Uur = uricuria; AUF = Acido úrico filtrado; AUS = Secreción tubular de ácido úrico.

+ p 0.01 con respecto a normouricemia.

++p 0.05 con respecto a hipouricemia.

superior en el estado de hiperuricemia que en normo e hipouricemia. Cuando la secreción tubular de uratos se expresó en función del AU filtrado, el porcentaje de la misma fue semejante para las diferentes cargas filtradas. No obstante, hallamos una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de la secreción tubular del AU filtrado en situación de hiperuricemia (42.6 ± 1.8 %) con respecto al estado de hipouricemia (37.2 ± 1.8 %) (p < 0.05).

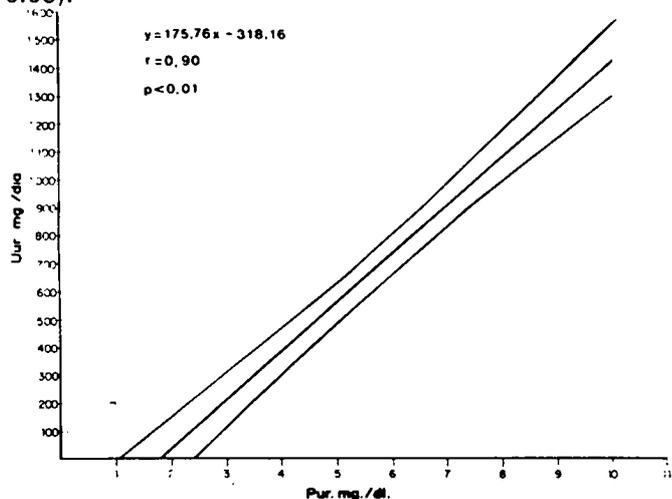
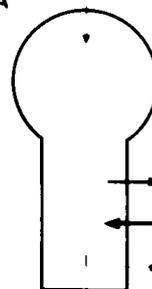


Fig. 1.—Correlación entre la uricemia y uricuria de sujetos controles para diferentes cargas filtradas de ácido úrico. Recta de regresión y bandas de predicción del 95% de la normalidad.

El porcentaje del AU secretado que experimenta reabsorción tubular fue semejante en normo e hipouricemia, pero el aumento de la carga filtrada de AU (hiperuricemia) determinó un marcado descenso del AU que se reabsorbe postsecretoramente (p < 0.01).

En la Figura 2 se representan las fases que gobiernan la excreción renal de AU así como las medias de los porcentajes de reabsorción presecretora y secre-

HIPERURICEMIA



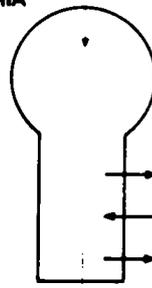
FILTRACION GLOMERULAR (100)

REABSORCION PRESECRETORA (99,66 ± 0,24)

SECRECION TUBULAR (42,57 ± 5,60)

REABSORCION POSTSECRETORA (66,30 ± 7,80)

NORMOURICEMIA



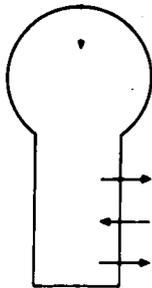
FILTRACION GLOMERULAR (100)

REABSORCION PRESECRETORA (99,49 ± 0,49)

SECRECION TUBULAR (39,75 ± 8,49)

REABSORCION POSTSECRETORA (76,60 ± 4,44)

HIPOURICEMIA



FILTRACION GLOMERULAR (100)

REABSORCION PRESECRETORA (99,62 ± 0,26)

SECRECION TUBULAR (37,18 ± 5,61)

REABSORCION POSTSECRETORA (75,71 ± 5,37)

Fig. 2.—Fases que modulan la excreción renal de ácido úrico en sujetos controles en situación de hiperuricemia, normouricemia, e hipouricemia (x + D.S.).

ción tubular del AU filtrado, y reabsorción postsecretora del AU secretado en situación de normouricemia, hipouricemia e hiperuricemia.

DISCUSION

En circunstancias normales aproximadamente 2/3 del AU eliminado por el organismo es excretado por vía renal. La determinación de la uricuria diaria y su relación con la uricemia gozan de validez para definir la fisiopatología de las alteraciones del metabolismo del AU y planificar el tratamiento más idóneo⁸.

Con el fin de evaluar el comportamiento renal fisiológico para distintas cargas filtradas de AU nosotros hemos estudiado a un grupo de 10 sujetos controles en situación de hiperuricemia, normouricemia e hipouricemia. En consonancia con otros autores⁸,⁹, la correlación uricemia-uricuria mostró una gran significación estadística lo que permite aseverar que cuando la función renal es normal el riñón constituye el órgano principal que modula la uricemia impidiendo que ésta experimente grandes oscilaciones. Sin embargo, el mecanismo fisiológico que gobierna la excreción renal de uratos no está definitivamente establecido e ignoramos cuáles son las fases tubulares que protagonizan el control de la uricemia en circunstancias normales.

En las últimas décadas hemos asistido a una evolución del conocimiento de la eliminación renal del AU que se inició con un modelo de dos componentes: filtración glomerular y reabsorción tubular del AU filtrado¹⁰. Posteriormente se progresó a un esquema de tres componentes (filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular)¹¹, para llegar al modelo actualmente aceptado de cuatro componentes (filtración glomerular, reabsorción presecretora, secreción tubular y reabsorción postsecretora)³. La cuantía de los uratos plasmáticos que se filtran a través de la membrana glomerular ha sido motivo de controversia durante años por cuanto la unión del AU a las proteínas plasmáticas está condicionada por la temperatura. Las investigaciones más recientes han establecido que a 37°C más del 98 % del AU plasmático circula libre³, por lo que se ha convenido en definir la carga filtrada de uratos como el producto de la uricemia por el filtrado glomerular¹².

Para evaluar las distintas fases que modulan la excreción renal de AU hemos modificado la concentración plasmática del mismo con el fin de obtener amplias variaciones de la carga filtrada de uratos. La utilización de fármacos que selectivamente bloquean la secreción tubular (PZA) o reabsorción postsecretora (PB, BZ) de AU ha permitido un mejor conocimiento del mecanismo excretor de uratos⁴. La PZA, a través de su metabolito activo el ácido pirazinoico posee una acción antiuricosúrica cuando su concentración plasmática no supera 100 µg/ml (administración oral de 3 - 4 g), y esta propiedad se debe al efecto inhibitorio que ejerce sobre la secreción tubular de AU¹³. Originalmente el test de la PZA se utilizó para evaluar la secreción tubular de uratos¹⁴

pero el descubrimiento de que gran parte del AU secretado es reabsorbido distalmente⁴ implica que esta prueba farmacológica subestima la secreción tubular de uratos. Por este motivo actualmente el test de la PZA solo se utiliza para cuantificar la reabsorción presecretora del AU filtrado. Nosotros hemos observado que en condiciones normales y para los niveles de uricemia estudiados, la administración de 3 g. de PZA provocó un marcado descenso de la uricuria. Así, en sujetos controles, la reabsorción presecretora para diferentes cargas filtradas de AU fue siempre superior al 99 %, lo que permite concluir que la reabsorción proximal de AU es virtualmente completa y no modula los niveles plasmáticos fisiológicos de AU. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores³ en 10 sujetos controles en situación de normouricemia (reabsorción presecretora del 99.3 % del AU filtrado), por lo que en condiciones normales la uricuria debe ser resultado del balance secreción tubular - reabsorción postsecretora.

Diversos estudios experimentales han demostrado que la uricuria representa tan solo una pequeña proporción de los uratos secretados a la luz tubular⁴. Así, la administración de PZA bloquea la acción uricosúrica de la PB¹⁵ y la ausencia de respuesta uricosúrica de la BZ³ o PB^{4, 16} en sujetos previamente tratados con PZA sugiere que la acción de estos fármacos se debe a su capacidad para inhibir la reabsorción postsecretora de AU. La secreción tubular y reabsorción postsecretora de uratos son susceptibles de cuantificación mediante fármacos uricosúricos (PB o BZ). La BZ no es excretada por el mecanismo de transporte tubular de los ácidos orgánicos y no interfiere con la secreción tubular de AU¹⁷. Sin embargo, el PB como otros uricosúricos que comparten con los ácidos orgánicos un mismo mecanismo de transporte tubular posee una capacidad excretora de uratos de carácter dual: A dosis bajas inhibe la secreción tubular produciendo retención renal de uratos y a dosis altas bloquea la reabsorción postsecretora de AU con efecto hipouricémico¹⁸. Nosotros hemos empleado el PB a dosis elevadas porque el máximo incremento de la uricuria se suscita en tan solo 60-150 min¹⁸, mientras que la BZ requiere 180-240 min para lograr un efecto uricosúrico semejante¹⁷.

Las pruebas farmacológicas del PB y BZ son aceptadas universalmente para estimar la cuantía de la secreción tubular y reabsorción postsecretora de AU, ya que si la reabsorción presecretora del AU filtrado es prácticamente total la máxima uricuria al inhibir la reabsorción postsecretora debe ser igual a la secreción tubular mínima de AU. Nuestros controles evidenciaron una secreción tubular de uratos en torno al 40 % del AU filtrado; cifra algo inferior a la del 50 % que obtuvieron Levinson y Sorensen³ al

administrar BZ a 10 controles normouricémicos. El porcentaje de secreción tubular del AU filtrado fue mayor en situación de hiperuricemia que en normouricemia, y a su vez este porcentaje fue superior en normouricemia que en hipouricemia aun cuando las diferencias no fuesen estadísticamente significativas. La secreción tubular del AU filtrado fue significativamente mayor en hiperuricemia que en hipouricemia, lo que sugiere que esta fase tubular pudiera contribuir a la regulación plasmática normal de AU.

La diferencia entre la secreción tubular de AU y la uricuria basal representa la cuantía de uratos que se reabsorben postsecretoramente³. En este estudio, los sujetos controles evidenciaron una reabsorción postsecretora en torno al 75 % del AU secretado, tanto en situación de normouricemia como de hipouricemia. Esta cifra es algo superior a la publicada por otros autores³ en sujetos normouricémicos tratados con BZ, acaso por la diferente potencia uricosúrica de ambos fármacos. Levinson y Sorensen³ postularon que la reabsorción de AU en lugares posteriores a la secreción tubular aumentaría progresivamente al disponer de mayor cuantía de uratos. Nuestros estudios no apoyan esta hipótesis por cuanto el porcentaje del AU secretado que experimenta reabsorción postsecretora fue significativamente menor en situación de hiperuricemia que en los estados de normouricemia e hipouricemia. Estos resultados permiten asumir que cuando la uricemia de sujetos controles se eleva en torno a 10 mg/dl, el balance secreción tubular – reabsorción postsecretora modula la concentración plasmática de AU merced a un leve aumento de la primera y marcada disminución de la segunda, lo que conlleva incremento de la uricuria y descenso de la uricemia. Cuando se abatió la concentración plasmática de AU con alopurinol no se suscitaban mecanismos tubulares de adaptación inversos; quizás porque la hipouri-

cemia es inequívocamente menos perniciosa que el aumento de la carga filtrada de AU.

Consideramos, en suma, que este estudio fisiológico puede servir de referencia para abordar cualquier patología del metabolismo del AU de origen renal.

BIBLIOGRAFIA

1. KELLEY, W. N.: «Approach to the patient with hyperuricemia». En *Textbook of Rheumatology*, Cap. 33. Eds. Kelly, W. N., Harris, E. D., Ruddy, S., y Sledge, C. B. W. B. Saunders Co. Philadelphia. 494-500, 1981.
2. KELLY, W. H.: «Hypouricemia». *Arthr. Rheum.*, 18: 731, 1975.
3. LEVINSON, D. J. y SORENSEN, L. B.: «Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system». *Ann. Rheum. Dis.*, 39: 173, 1980.
4. DIAMOND, H. S. y PAOLINO, J. S.: «Evidence for a postsecretory reabsorption site for uric acid in man». *J. Clin. Invest.*, 52: 1491, 1973.
5. DE VRIES, A. y SPERLING, O.: «Inborn hypouricemia due to isolated renal tubular defect». *Biomedicine*, 30: 75-80, 1979.
6. WAHLEFELD, A. W.: «Creatinine». En *Bergmayer, H. V. eds. Methods of enzymatic analysis*. 2.ª ed. New York, London. Verlay Weinhein and Academic Press. Inc.: 1786-1787, 1974.
7. KAGEYAMA, N.: «A direct colorimetric determination of uric acid in serum and urine with uricase-catalase system». *Clin. Chem. Acta.*, 31: 421, 1971.
8. SIMKIN, P. A.: «Uric acid excretion in patients with gout». *Ann. Intern. Med.*, 93: 98-99, 1980.
9. SEEGMILLER, J. E.; GRAYZEL, A. I.; LASTER, L. y LIDDLE, L.: «Uric acid production in gout». *J. Clin. Invest.*, 40: 1304-1314, 1961.
10. BERLINER, K. W.; HILTON, J. Y.; YU, T. F. y KENNEDY, T. V. Jr.: «The renal mechanism for urate excretion in man». *J. Clin. Invest.*, 29: 396-401, 1950.
11. GUTMAN, A. B. y YU, T. F.: «A three-component system for regulation of renal excretion of uric acid in man». *Trans. Ass. Amer. Physc.*, 74: 353-364, 1961.
12. HOLMES, E. W. y BLONDET, P.: «Urate binding to serum albumin: Lack of influence on renal clearance of uric acid». *Arthr. Rheum.* 22: 737-739, 1979.
13. FANELLI, G. M. Jr. y WEINER, I. M.: «Pyrazinoate excretion in the chimpanzee: relation to urate disposition and the actions of uricosuric drugs». *J. Clin. Invest.*, 52: 1946-1957, 1973.
14. STEELE, T. H. y RIESELBACH, R. E.: «The renal mechanism for urate homeostasis in normal man». *Amer. J. Med.*, 43: 868-875, 1967.
15. TOFUKU, Y.; KURODA, M. y TAKEDA, R.: «Hypouricemia due to renal urate wasting: Two types of tubular transport defect». *Nephron*, 30: 39-44, 1982.
16. STEELE, T. H. y BONER, G.: «Origins of the uricosuric response». *J. Clin. Invest.*, 52: 1368-1375, 1973.
17. HEEL, R. C.; BROGDEN, R. N.; SPEIGHT, T. M. y AVERY, G. S.: «Benzbromarona: A review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia». *Durges.*, 14: 349-366, 1977.
18. CUNNINGHAM, R. F.; ISRAILI, Z. H. y BAYTON, P. G.: «Clinical pharmacokinetics of probenecid». *Clin. Pharmacol.*, 6: 135-151, 1981.