

## Sobreproducción de ácido úrico: Aspectos clínicos y bioquímicos

F. Mateos / R. Torres / J. García Puig

### Metabolismo de las purinas en el hombre

El metabolismo de las purinas tiene como función esencial sintetizar ribonucleótidos cuyo concurso es imprescindible para la formación de los ácidos nucleicos (DNA, RNA) (figura 1). Las purinas participan en la transducción y transcripción genética (GTP, cAMP, cGMP), proporcionan la energía necesaria (ATP) para muchas reacciones celulares y para la actuación de numerosos coenzimas (NAD, NADP, FAD, etc.). Las células requieren un nivel adecuado de purinas para su crecimiento, supervivencia y reproducción, y la síntesis de ATP es de capital importancia para estas funciones. Los nucleótidos purínicos AMP, IMP y GMP, que constituyen el núcleo central

**E**l aumento de la síntesis de ácido úrico (sobreproducción de ácido úrico) ocasiona un exceso de la concentración de ácido úrico y de sus precursores en los fluidos biológicos. Este hecho puede conducir a la precipitación de uratos en determinados tejidos dando lugar a síntomas clínicos. En los últimos 20 años hemos asistido a un notable aumento de la información que tenemos sobre patologías que se acompañan de una sobreproducción de ácido úrico. El descubrimiento de nuevas anomalías enzimáticas asociadas a síndromes clínicos específicos y las investigaciones dirigidas a conocer la patología molecular subyacente han sido la base de los importantes avances conseguidos. Por otro lado, en enfermedades ya conocidas y que cursan con una depleción intracelular de ATP, se ha evidenciado un aumento de la síntesis de ácido úrico. Otras entidades clínicas como miopatías, litiasis renal, hiperuricemia y gota, anemia, disfunción del sistema nervioso central o hipoxia tisular, pueden ser secundarias a alteraciones de la degradación de los nucleótidos purínicos, lo que determina una mayor formación de ácido úrico. En esta revisión, describimos las enfermedades que se acompañan de un aumento de la síntesis y degradación de los nucleótidos purínicos. Además de las características clínicas de estas enfermedades, describimos las bases metabólicas que ocasionan el incremento de la síntesis y degradación de los nucleótidos purínicos, y que concluye en una excesiva formación de ácido úrico.

para formar fosforribosilamina y en la vía de reutilización contribuye a la formación de ribonucleótidos (1). La cantidad de PRPP sintetizado por la PRPPs, su interacción con la fos-

de la síntesis de purinas, son sintetizados por dos rutas metabólicas ensambladas: purino síntesis *de novo* y reutilización de bases púricas (figura 1). La purino síntesis *de novo* se inicia a partir de la ribosa-5-fosfato y ATP con la formación de 5-fosforribosil-pirofosfato (PRPP). Esta reacción es catalizada por la enzima fosforribosil pirofosfato sintetasa (PRPPs, E.C. 2.7.6.1). El PRPP es un sustrato común para la síntesis *de novo* y para la vía de reutilización de purinas. En la síntesis *de novo*, el PRPP se condensa con la L-glutamina

para formar fosforribosilamina y en la vía de reutilización contribuye a la formación de ribonucleótidos (1). La cantidad de PRPP sintetizado por la PRPPs, su interacción con la fos-

Palabras clave: Ácido úrico. Purinas. Inosina. Hipoxantina. Xantina. Adenosina trifosfato. Nucleótidos purínicos. Alopurinol.

Fecha de recepción: Octubre 1995

forribosilaminotransferasa (E.C. 2.4.2.14), y su utilización en la vía degradativa, son esenciales en la regulación de la síntesis de purinas. La síntesis púrica *de novo* consta de 10 reacciones consecutivas que culminan en la formación del ácido inosínico (IMP) del que se derivarán todas las purinas. Esta vía es energéticamente muy costosa: consume 6 moléculas de ATP, en tanto que la vía de reutilización consume tan sólo una molécula de ATP para la síntesis de IMP. La enzima que cataliza la reacción inicial de la síntesis púrica *de novo*, la fosforribosilaminotransferasa, es regulada alostéricamente por los ribonucleótidos (IMP, AMP y GMP) (2). Estos dos enzimas iniciales de la síntesis *de novo* (PRPPs y fosforribosilaminotransferasa) están coordinadas con respecto a su regulación, siendo la concentración intracelular de PRPP y de nucleótidos purínicos sus principales determinantes.

La degradación de los nucleótidos purínicos es una vía metabólica de regulación compleja que se inicia con su defosforilización y formación de los nucleósidos guanosina, inosina y adenosina gracias a la acción de la 5' nucleotidasa (E.C.3.1.3.5 y fosfatasa inespecífica (figura 1). Esta primera reacción es irreversible y ha ido considerada como la determinante en la regulación de toda la vía metabólica. No obstante, además de la 5'-nucleotidasa, la deaminación del AMP por la AMP deaminasa (mioadenilato deaminasa, E.C.3.5.4.6.) que convierte el AMP en IMP con formación de amonio puede ser esencial en la velocidad de la degradación (3). La AMP deaminasa es un enzima alostérico cuya acción es fuertemente activada por ATP e inhibida por fosfato inorgánico (Pi) y CTP (3). El IMP forma AMP en dos reacciones consecutivas; por la aldehído succinato liasa (E.C.4.3.2.2.) se forma S-AMP y posteriormente AMP. Este enzima también actúa en la purino síntesis *de novo* convirtiendo el succinil amido imidazol carboxamida ribótido (SAICAR) en aminoimidazol carboxamida ribótido (AICAR). Los nucleósidos guanosina e inosina son catabolizados a sus bases púricas correspondientes guanina e hipoxantina por la acción de la enzima purino nucleosido fosforilasa (E.C.

2.4.2.1). La adenosina proviene fundamentalmente de la S-adenosilhomocisteína y de forma reversible pasa a inosina por la enzima adenosina deaminasa (E.C. 3.5.4.4). La guanina es deaminada a xantina por la guanina deaminasa (E.C. 3.5.4.3) y la hipoxantina y xantina son oxidadas secuencialmente a ácido úrico por la enzima xantina oxidasa (E.C. 1.2.3.2).

Las bases púricas guanina, hipoxantina y adenosina, además de ser catabolizadas a ácido úrico, son en su mayor parte recicladas para formar sus correspondientes nucleótidos. La existencia de fosforribosiltransferasas específicas capaces de reutilizar dichas bases permite

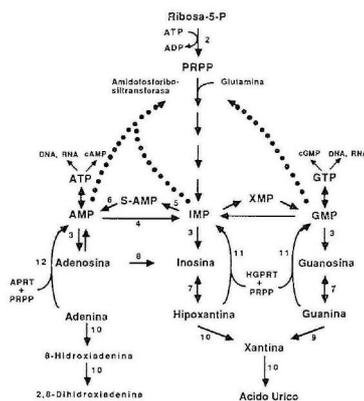


Figura 1.—Síntesis y catabolismo de los nucleótidos purínicos. El pool de nucleótidos intracelular es mantenido por procesos metabólicos interdependientes. La síntesis de purinas *de novo* sintetiza el anillo purínico a partir de precursores no purínicos. La disponibilidad de fosforribosil pirofosfato (PRPP) es limitante para la síntesis de purinas *de novo* (1). 2, fosforribosilpirofosfato sintetasa; 3, 5'-nucleotidasa; 4, AMP deaminasa; 5, adenilsuccinato sintetasa; 6, adenilsuccinato liasa; 7, purina nucleósido fosforilasa; 8, adenosina deaminasa; 9, guanina deaminasa; 10, xantina oxidasa; 11, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; 12, adenina fosforribosiltransferasa. MP, monofosfato; TP, trifosfato; A, adenina; I, inosina; G, guanina; P, fosfato.

un ahorro energético considerable y asegura la síntesis de nucleótidos. La hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT, E.C. 2.4.2.8) convierte hipoxantina y guanina en IMP y GMP, respectivamente. La adenina fosforribosiltransferasa (APRT, E.C. 2.4.2.7) cataliza la conversión de adenina en AMP. Ambos enzimas utilizan PRPP como co-sustrato y como fuente de energía.

#### Identificación de la sobreproducción de ácido úrico

Conocer la cuantía de la producción de ácido úrico supone una serie de investigaciones complejas. Cuando la función renal es normal, la sobreproducción de ácido úrico se manifiesta por un incremento de la concentración plasmática de ácido úrico y de la excreción renal de uratos. Sin embargo, la uricosuria puede influenciarse por otros factores, entre los que destaca el consumo de alimentos ricos en purinas. Así, la sobreproducción endógena de ácido úrico debe distinguirse de la secundaria a los hábitos dietéticos cuando se encuentra en grupos concretos de población, diferentes razas, áreas geográficas y estaciones del año. De acuerdo con los trabajos de EMERSON (4), desde hace 10 años seguimos un protocolo sencillo para conocer la producción de ácido úrico y examinar la influencia de la restricción de las purinas de la dieta en la concentración plasmática y urinaria de ácido úrico. En diez varones normales y en situación basal la uricemia era de (media  $\pm$  SD)  $5.1 \pm 0.3$  mg/dL ( $303 \pm 18$   $\mu$ mol/L), y la uricosuria  $620 \pm 75$  mg/24-h/1.73 m.<sup>2</sup> ( $3.7 \pm 0.5$  mmol/24-h/1.73 m.<sup>2</sup>). Cuando los mismos sujetos consumieron durante 7 días una dieta restringida en purinas, la excreción urinaria de ácido úrico descendió a  $445 \pm 65$  mg/24-h/1.73 m.<sup>2</sup> ( $2.7 \pm 0.4$  mmol/24-h/1.73 m.<sup>2</sup>;  $p < 0.05$ ). Por tanto, las purinas exógenas contribuyen sustancialmente a la excreción renal de uratos y el diagnóstico de sobreproducción de uratos deberá realizarse bajo estrictas condiciones dietéticas. De forma ambulatoria, y siguiendo su dieta habitual, un determinado paciente debe

recoger dos orinas de 24 horas. Al final de la segunda recogida urinaria se obtiene sangre venosa. En sangre y orina se determina la concentración de creatinina y ácido úrico para conocer la cuantía del filtrado glomerular y el balance renal de ácido úrico. Si los datos obtenidos son compatibles con sobreproducción de ácido úrico (hipericemia y uricosuria simultánea superior a 700 mg/24-h/1.73 m.<sup>2</sup> [ $1.2$  mmol/24-h/1.73 m.<sup>2</sup>]), se prescribirá una dieta baja en purinas (menos de 75 mg/24-h) durante 7 días. Durante los dos últimos días de la dieta, el paciente recogerá otras dos orinas de 24-horas y se obtendrá sangre venosa. En sangre y orina se medirá la concentración de creatinina y de ácido úrico. Si la uricemia y la uricosuria son elevadas (superior a 6.5 mg/dL [ $387$   $\mu$ mol/L] y superior a 700 mg/24-h/1.73 m.<sup>2</sup> [ $1.2$  mmol/24-h/1.73 m.<sup>2</sup>]), respectivamente) existen dos posibilidades: a) el paciente no ha seguido la dieta restringida en purinas, o b) sobreproduce ácido úrico. Para investigar estas dos posibilidades, el paciente es ingresado en la Unidad Metabólica donde es sometido al protocolo siguiente: cinco días antes, y durante todo el estudio, el sujeto recibe una dieta isocalórica restringida en purinas (menos de 75 mg/24-h de purinas [5] con un contenido en proteínas del 10-15%. Al quinto día del ingreso se estudia el metabolismo de las purinas mediante: a) determinación en plasma y orina de 24-horas de las concentraciones de hipoxantina, xantina y ácido úrico, y b) medida de la radioactividad urinaria después de la inyección de una dosis traza de adenina [ $8\text{-}^{14}\text{C}$ ] que habrá marcado el pool de nucleótidos de adenina (6). Tras la inyección del marcador radioactivo y durante cinco días consecutivos se recoge la orina de 24 horas conservada con 3 ml de tolueno. En todas las muestras urinarias se mide la excreción de radioactividad y se cuantifica la concentración de creatinina, hipoxantina, xantina y ácido úrico. Al término de tres recogidas de orina de 24 horas se obtiene sangre venosa tras reposo y ayuno nocturno (7). Deben obtenerse, al menos, tres muestras de sangre y cinco en orina; los resultados del metabolismo de las purinas serán la media de es-

**Tabla 1. Mecanismos patogénicos en las enfermedades asociadas a sobreproducción de ácido úrico**

Mecanismo patogénico	Enfermedad	Defecto enzimático
Sobreactividad enzimática	Sobreactividad de PRPPs*	Sobreactividad de PRPPs*
Deficiencia enzimática	Sobreactividad de ADA† Síndrome de Lesch-Nyhan Síndrome de Kelley-Seegmiller	Sobreactividad de ADA† Deficiencia de HGPRT+ Deficiencia de HGPRT+
Desconocido	Gota primaria Gota primaria	Sobreactividad de AMP deaminasa (?) Deficiencia parcial de aldolasa B (?)
Degradación aumentada de ATP	Intolerancia hereditaria a fructosa Glucogenosis Ingestión excesiva de alcohol	Deficiencia de aldolasa B
Descenso en la síntesis de ATP	Hipofosfatemia Hipoxia tisular (hipoxia perinatal, insuficiencia respiratoria, shock)	
Aumento degradativo de los ácidos nucleicos	Ingesta excesiva de purinas Anemia hemolítica Enfermedades proliferativas Psoriasis	

\* Fosforribosilpirofosfato sintetasa.

† Adenosina deaminasa.

+ Hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa.

(?) Defecto enzimático descrito en casos aislados.

tas determinaciones. Una muestra de eritrocitos lavados con solución salina al 0.9% se conserva a  $-20^{\circ}\text{C}$  y servirá para los estudios enzimáticos. Este protocolo nos informará no sólo de la producción de ácido úrico, sino también de la producción de hipoxantina y xantina, y de la degradación de los nucleótidos de adenina. Las determinaciones enzimáticas podrán ofrecernos el diagnóstico patogénico específico (p.e., deficiencia de HGPRT). En determinados pacientes la colección urinaria de 24 horas puede ser dificultosa. En estos pacientes, y especialmente en niños de corta edad, el cociente ácido úrico/creatinina de una muestra aleatoria de orina será muy útil para detectar la sobreproducción de ácido úrico (8).

#### Enfermedades asociadas a sobreproducción de ácido úrico

La sobreproducción de ácido úrico puede ser consecuencia del incremento de la síntesis *de*

*de novo* de purinas y/o aceleración de la degradación de los purino nucleótidos (figura 1). En toda vía metabólica pueden acontecer dos tipos de anomalías principales; un bloqueo de la vía y/o aumento de alguna actividad enzimática. La tabla 1 recoge la patología asociada a sobreproducción de ácido úrico. Los síntomas clínicos de estas enfermedades no siempre pueden explicarse por la anomalía bioquímica subyacente. En algunas circunstancias, el bloqueo (p.e., deficiencia de HGPRT) o la aceleración de la vía metabólica (sobreactividad de PRPPs, depleción intracelular de ATP) puede conducir a un incremento de metabolitos o productos intermediarios en los fluidos biológicos que pueden ser potentes tóxicos celulares. Pero también, y en ambas circunstancias, puede producirse una depleción intracelular de metabolitos esenciales para una función celular normal.

#### *Sobreactividad de Fosforribosilpirofosfato Sintetasa (PRPPs)*

El aumento de la producción de ácido úrico por sobreactividad de la enzima PRPPs es una enfermedad genética del metabolismo puríni

co de escasa frecuencia (9). Se transmite ligada al cromosoma X y, habitualmente, sólo la padecen los varones (10-12). La sobreactividad de PRPPs ha sido descrita en unas 30 familias (11-18) y en la mayoría de los casos, los síntomas clínicos se han limitado a los derivados de la sobreproducción de uratos: artritis gotosa y urolitiasis en adultos jóvenes (11, 13). En seis pacientes, pertenecientes a familias diferentes, se han objetivado síntomas neurológicos (13-18).

**Manifestaciones Clínicas.** La sobreactividad de PRPPs puede expresarse clínicamente con dos fenotipos diferentes (tabla 2). La forma infantil debuta en la infancia y se caracteriza por sobreproducción de ácido úrico y, en la mayoría de los casos, retraso del crecimiento y psicomotor con sordera neurosensorial (13-18). Las mujeres heterocigotas presentan estos síntomas con una intensidad moderada (19). El segundo fenotipo se da en adultos jóvenes y las manifestaciones clínicas se derivan de la sobreproducción de purinas; las mujeres heterocigotas son asintomáticas (9, 11, 17, 20-23).

**Anormalidades Bioquímicas.** La PRPPs cataliza la síntesis de PRPP que es el sustrato común de los tres enzimas que contribuyen a la síntesis de los nucleótidos purínicos: fosforribosilamidotransferasa, HGPRT y APRT (figura 1). La Km para la fosforribosilamidotransferasa es 0.3 mM, para la HGPRT 0.07 mM y para la APRT 0.03 mM (24). La concentración intracelular de PRPP oscila entre 1 y 5 mM y en condiciones fisiológicas estos enzimas no se encuentran saturados para el sustrato. Ello significa que la actividad enzimática se incrementa cuando la concentración de PRPP aumenta. En pacientes con sobreactividad de PRPPs, la concentración de PRPP se encuentra elevada en eritrocitos, fibroblastos y linfoblastos (25) y ello determina un incremento de la síntesis *de novo* y de la reutilización de hipoxantina y de adenina (23, 26, 27). De estos eventos fisiopatológicos debería derivarse un incremento de la síntesis de nucleótidos y, secundariamente, aceleración de la degradación de purinonucleótidos con aumento de la síntesis de ácido úrico. Sin embargo, los pacientes con sobreactividad

de PRPPs muestran una concentración intracelular de nucleótidos de adenina normal y una depleción intracelular de GTP y NAD (18).

La mayoría de las enfermedades genéticas son debidas a un defecto de alguna actividad enzimática. La sobreactividad de PRPPs fue la primera enfermedad relacionada con un aumento de la actividad de un enzima (19). La actividad de la PRPPs puede determinarse en eritrocitos, pero en la mayoría de las familias estudiadas la actividad PRPPs fue normal e incluso baja (labilidad enzimática), por lo que debe cuantificarse en cultivo de fibroblastos (11). Cuando la actividad enzimática se determina mediante anticuerpos dirigidos especialmente contra la PRPPs purificada, ésta suele ser normal (28), lo que sugiere un aumento de la actividad específica del enzima (11, 19). Además de la diversidad en la expresión clínica, también hay heterogeneidad en las anomalías de la cinética del enzima (29). En las familias estudiadas se han encontrado defectos catalíticos del enzima (aumento de la velocidad máxima) (11, 14, 15, 20, 22), defectos reguladores (disminución del efecto de los nucleótidos inhibidores) (30), defectos catalíticos y reguladores combinados (15), defectos combinados y asociados a una mayor afinidad por el fosfato (23), y aumento de afinidad por el sustrato PRPP (20). En algunos pacientes los defectos combinados pueden acompañarse de una mayor severidad clínica (17), pero la relación entre la anomalía enzimática y la expresión fenotípica no ha sido establecida.

El por qué las alteraciones bioquímicas condicionan la patología neurológica no se conoce con precisión. Nosotros, en un paciente homocigoto con sobreactividad de PRPPs y en su madre determinamos las concentraciones de inosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico en el líquido cefalorraquídeo (31). La concentración de oxipurinas en el paciente era diez veces superior a la de los sujetos control (tabla 3). Por contra, la portadora heterocigota mostró una elevación de las concentraciones de hipoxantina y ácido úrico en tanto que la inosina y la xantina fueron normales. Estos datos sugieren que en el sistema nervioso central de

**Tabla 2. Características clínicas de 16 pacientes con sobreactividad de fosforribosilpirofosfato sintetasa\***

Fenotipo clínico Paciente n.º Referencia	«Infantil»						«Adulto»											
	1	2	3	4	5 y 6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
Edad al inicio (años)	11	<1	<1	<1	<1	14	36	34	17	34	22	22	18	23	20			
Hiperuricemia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Artritis gotosa	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Litiasis renal	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
Síntomas neurológicos	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Sordera	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Hipotonía	-	2	2	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Ataxia	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Heterozigotos afectados	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Artritis gotosa	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Sordera	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Ataxia	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Anormalidad enzimática	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+			
Catalítico	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Regulador	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-			
Afinidad aumentada	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-			

\* Un signo más (+) indica presente y un signo menos (-) indica ausencia.



**Tabla 3. Concentración de oxipurinas en plasma y líquido cefalorraquídeo en un paciente homocigoto y en su madre heterocigota con sobreactividad de fosforribosilpirofosfato sintetasa**

	Paciente	Madre	Controles (n = 4)
Plasma			
Urato ( $\mu\text{mol/L}$ )	869	732	286{12
Hipoxantina ( $\mu\text{mol/L}$ )	5.6	3.9	1.7{0.4
Xantina ( $\mu\text{mol/L}$ )	1.3	1.8	0.9{0.2
Inosina ( $\mu\text{mol/L}$ )	1.5	1.1	0.9{0.2
Líquido cefalorraquídeo			
Urato ( $\mu\text{mol/L}$ )	42.3	33.8	12.1{9.3
Hipoxantina ( $\mu\text{mol/L}$ )	22.1	10.6	3.3{1.1
Xantina ( $\mu\text{mol/L}$ )	4.5	1.3	2.0{0.2
Inosina ( $\mu\text{mol/L}$ )	2.1	0.4	0.6{0.2

estos pacientes existe un aumento de la degradación de los nucleótidos purínicos.

El estudio genético de la PRPPs humana es complejo porque se han identificado tres genes capaces de codificar isoformas homólogas del enzima. Dos de estos genes se han identificado en locus diferentes del cromosoma X (32) y el tercero, que aparentemente se expresa sólo en tejido testicular, en el cromosoma 7. En tres familias con sobreactividad de PRPPs, secundaria a una resistencia del enzima a ser inhibida por los nucleótidos purínicos, se ha observado que el cambio de una base en el cDNA causó la sustitución de un aminoácido en la cadena polipeptídica de la proteína (32).

#### Sobreactividad de Adenosina Deaminasa

Sólo ha sido descrita una familia muy numerosa de Nueva York con ancestros anglo-irlandeses que presentaba una actividad adenosina eritrocitaria 45 a 75 veces superior a la de los sujetos sanos (33). El propositus, un chico en servicio militar activo, presentaba anemia hemolítica de grado medio sin síntomas relacionados con sobreproducción de ácido úrico. La transmisión del defecto parece de carácter dominante y se ha postulado que la anemia se debería a un descenso de los nucleótidos de adenina intraeritrocitarios. Este hallazgo podría explicarse por un incremento en la

deaminación de adenosina a inosina e insuficiente reutilización de la adenosina para sintetizar AMP (figura 1).

#### Deficiencia de Hipoxantina-Guanina Fosforribosiltransferasa (HGPRT)

La deficiencia de HGPRT promueve un aumento extraordinario de la síntesis de purinas, y la hiperuricemia e hiperuricosuria son sus consecuencias inexorables (34). Estas anomalías bioquímicas pueden originar artritis gotosa y nefrolitiasis. Algunos pacientes con deficiencia de HGPRT exhiben un cuadro neurológico que puede limitar sus condiciones de vida. El síndrome neurológico asociado a la deficiencia de HGPRT puede adoptar dos formas bien diferenciadas: a) síndrome de Lesch-Nyhan, caracterizado por movimientos coreoatetósicos, disfunción motora córtico-espinal (hiperreflexia, espasticidad), retraso mental y tendencia compulsiva a la automutilación (35); y b) síndrome de Kelley-Seegmiller, llamado también deficiencia parcial, con síntomas neurológicos menos severos (36).

Desde su descripción inicial, la deficiencia de HGPRT ha sido objeto de numerosas investigaciones que han contribuido a un mejor conocimiento del metabolismo de las purinas (36). Estos estudios se han dirigido a tres aspectos fundamentales: a) las bases moleculares del de-



pacientes con otras enfermedades neurológicas que cursan con pérdida de sensibilidad, pero la pérdida de substancia parece patognomónica del síndrome de Lesch-Nyhan. La automutilación puede declinar a partir de los 10 años de edad (42) y habitualmente es de menor intensidad en pacientes adultos. En contraste con la severidad del cuadro neurológico del síndrome descrito por Lesch-Nyhan, los pacientes con el fenotipo que describieran Kelley y Seegmiller no se automutilan. En el Hospital «La Paz» de Madrid hemos estudiado a 15 pacientes con deficiencia de HGPRT; once padecían el síndrome de Lesch-Nyhan y cuatro el síndrome

de Kelley-Seegmiller (43) (tabla 4). Los enfermos con el síndrome de Kelley-Seegmiller mostraron un espectro completo de manifestaciones neurológicas: uno de nuestros enfermos (paciente 14) sólo padecía gota. Dos pacientes (pacientes 13 y 15) debutaron con un acusado retraso psicomotor, similar al descrito por CA TEL y SCHMIDT en uno de sus primeros pacientes con deficiencia de HGPRT y que no evidenciaba automutilación. El cuarto paciente con síndrome de Kelley-Seegmiller (paciente 12) presentaba distonía y retraso mental leve.

La patogénesis de la disfunción neurológica en la deficiencia de HGPRT no se conoce con pre-

**Tabla 4. Características clínicas de 15 pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) estudiados en el Hospital «La Paz» de Madrid**

Paciente N.º	Familia	Edad (años, meses)	Características clínicas	HGPRT*	APRT*
<b>Fenotipo Lesch-Nyhan («deficiencia completa de HGPRT»)</b>					
1	V	31	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación, tofos.	< 0.01	80
2	V	6	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación.	< 0.01	45
3	V	5	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación.	< 0.01	54
4	LP	28	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación, tofos.	0.14	80
5	B	4	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación.	< 0.01	108
6	A	3	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación.	< 0.01	127
7	M	6	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación.	< 0.01	86
8	R	19	Coreoatetosis, disfunción corticospinal, retraso mental, automutilación.	< 0.01	141
9	PP	19m	Retraso psicomotor, cristaluria	< 0.01	106
10	And	11m	Retraso psicomotor, cristaluria.	< 0.01	52
11	H	5m	Retraso psicomotor, cristaluria	< 0.01	60
<b>Fenotipo Kelley-Seegmiller («deficiencia parcial de HGPRT»)</b>					
12	C	13	Fracaso renal agudo, distonía.	0.28	48
13	S	7m	Retraso psicomotor, cristaluria.	< 0.01	58
14	F	30	Gota.	< 0.01	90
15	Z	5m	Retraso psicomotor, cristaluria.	9.38	45

\* Valores normales: HGPRT, 87.0 {16.5 nmol/h/mg Hb; adenina fosforribosiltransferasa (APRT), 28.1 {6.9 nmol/h/mg Hg.

ción. Los estudios anatómicos no han evidenciado alteraciones estructurales y microscópicas relevantes (45). Los patomecanismos potenciales de la patología neurológica de los enfermos con síndrome de Lesch-Nyhan y en algunos pacientes con el síndrome de Kelley-Seegmiller incluyen depleción de nucleótidos de guanina que podría condicionar un disturbio en los receptores dopaminérgicos (46), disfunción de la serotonina (46), alteración en la concentración de aminoácidos (48), aumento de los niveles de Z-nucleótidos (49), desequilibrio del balance entre la función del ácido gamma-aminobutírico (GABA), dopamina, y acetilcolina del sistema extrapiramidal (50), e hiperexcitabilidad neuronal (51). También es posible que la deficiencia enzimática pueda alterar la concentración de determinadas sustancias esenciales para el buen funcionamiento del sistema nervioso central y/o que se acumulen ciertos metabolitos neurotóxicos.

Se ha postulado que la severidad de las alteraciones neurológicas podrían correlacionarse con la cuantía de la actividad enzimática residual HGPRT (52). Esta hipótesis se basa en el hecho de que en personas normales la actividad HGPRT es más alta en el cerebro que en otros tejidos, y dentro del cerebro, en los ganglios basales (34). Estos hechos sugieren que la síntesis de nucleótidos en los ganglios basales es particularmente dependiente de la vía de reutilización de las purinas. En pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan la actividad HGPRT se encuentra muy reducida (45). La intensidad de la disfunción neurológica ha sido relacionada con la actividad intraeritrocitaria residual de HGPRT (52). Sin embargo, se ha descrito al menos un paciente con una disminución moderada de la actividad enzimática HGPRT intraeritrocitaria que sin embargo presentaba las características clínicas del síndrome de Lesch-Nyhan (53). También se han comunicado pacientes con actividad HGPRT prácticamente nula sin evidencia de síntomas neurológicos (39, 54). En la mayoría de los pacientes la actividad HGPRT se ha cuantificado en eritrocitos y los resultados no padecen correlacionarse con la severidad del cuadro neurológico. De acuer-

do con este concepto, nuestros pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan mostraron una actividad intraeritrocitaria HGPRT similar a la de los pacientes con el síndrome de Kelley-Seegmiller y el cuadro neurológico no se correlaciona con la actividad residual HGPRT (tabla 4). Desgraciadamente, no existe un método no invasivo capaz de detectar la actividad HGPRT en tejido nervioso central en sujetos vivos por lo que no se ha podido estudiar la relación entre la actividad HGPRT en cerebro y las manifestaciones neurológicas de estos enfermos. No obstante, sí se ha evidenciado una relación inversa entre la actividad residual HGPRT en fibroblastos y sintomatología neurológica (52).

*Anormalidades Bioquímicas.* La producción excesiva de ácido úrico ha sido relacionada con el defecto enzimático en los pacientes con deficiencia de HGPRT. La evidencia directa *in vivo* de esta relación podría establecerse documentando que la inhibición de la actividad HGPRT se acompaña de sobreproducción de ácido úrico y que la síntesis de ácido úrico en pacientes con deficiencia de HGPRT se normaliza cuando se reemplaza la enzima. No obstante, en linfoblastos humanos (55) y en células mutantes con defecto de HGPRT de neuroblastoma de ratón (56) se ha evidenciado un incremento de la síntesis de purinas *de novo*. El aumento de la producción de purinas en los pacientes con deficiencia de HGPRT obedece a una menor reutilización de las bases púricas, lo que proporciona un incremento de hipoxantina y xantina para ser oxidadas a ácido úrico (7). Mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), nosotros hemos demostrado que, en situación basal, los pacientes con deficiencia de HGPRT muestran una concentración plasmática y excreción urinaria de hipoxantina y xantina muy superior a la encontrada en sujetos sanos y en pacientes con gota primaria (43) (tabla 5). Sin embargo, la elevación de estas oxipurinas en plasma y orina fue de magnitud similar en los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan y de Kelley-Seegmiller. Se han propuesto dos mecanismos patogénicos para explicar la sobreproducción de purinas en la de-

**Tabla 5. Metabolismo purínico en pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT), sujetos normales y pacientes con gota primaria e infraexcreción renal de uratos**

	Deficiencia de HGPRT (n = 12)	Sujetos normales (n = 20)	Gota primaria (n = 41)
<b>Plasma</b>			
Creatinina (mg/dL)	0.8{0.3	1.0{0.2	1.1{0.2
Ácido úrico (mg/dL)	10.8{5.0*	5.1{1.0	7.6{1.5†
Hipoxantina (μmol/L)	6.3{2.2*	2.2{1.1	4.1{2.3†
Xantina (μmol/L)	2.1{0.6*	0.7{0.2	1.1{0.6†
<b>Orina</b>			
Ácido úrico (mg/24 h/1.73 m. <sup>2</sup> )	1.906{645*	446{86	418{160
Ácido úrico/Creatinina (mg/mg)	2.51{1.02*	0.30{0.05	0.30{0.09
Hipoxantina (μmol/g cr.)	544{356*	47{14	29{18†
Xantina (μmol/g cr.)	223{167*	29{9	17{12†

\* P < 0.01 con respecto a sujetos normales y pacientes con gota primaria.

† P < 0.01 con respecto a sujetos normales.

ficiencia de HGPRT (figura 1). Primero, el descenso de la reutilización de bases púricas para la síntesis de ribonucleótidos (IMP y CMP) puede ocasionar un descenso en la concentración intracelular de estos nucleótidos que normalmente inhiben la síntesis púrica *de novo*. La síntesis *de novo* se aceleraría compensando de este modo el descenso en la síntesis de nucleótidos por el defecto de reutilización de las bases púricas. Esta teoría puede explicar el incremento de la síntesis *de novo* de IMP observado en fibroblastos deficientes en HGPRT (57). Esta teoría también puede explicar el incremento de las síntesis de purinas *de novo* observado en hepatocitos incubados con fructosa, la cual promueve una depleción intracelular de los nucleótidos de adenina (58). Esta hipótesis también es avallada por el hecho de que las células con deficiencia de HGPRT y una síntesis *de novo* indemne exhiben un pool de nucleótidos de adenina normal (59), en tanto que las células de pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan con una menor capacidad para sintetizar purinas *de novo* muestran un pool de nucleótidos de adenina disminuido (60, 61). El segundo mecanismo por el que la deficiencia de HGPRT promueve un aumento de la síntesis de purinas *de novo* es un aumento en la

concentración de PRPP. El PRPP intracelular se eleva por dos mecanismos: menor consumo, por el defecto de la reutilización de bases púricas, y aumento de la síntesis de PRPP por incremento de la síntesis *de novo* de purinas (figura 1). La mayor disponibilidad de PRPP condiciona un aumento de la actividad de otras enzimas que también utilizan PRPP como sustrato (fosforribosilamidotransferasa y APRT), lo que determina un incremento en la purinosíntesis *de novo*. Así, la mayoría de los pacientes con déficit de HGPRT exhiben un incremento de la actividad enzimática APRT (34) (tabla 4). Este hecho se ha explicado en base a la observación de que *in vitro*, el PRPP estabiliza la APRT purificada (62), lo que ocasionaría menor degradación de la APRT y aumento de su actividad enzimática (62).

La aceleración de la síntesis de purinas *de novo* y de la degradación de los nucleótidos purínicos, características de los pacientes con deficiencia de HGPRT, promueve un aumento de la síntesis de ácido úrico, pero este fenómeno no es uniforme en todos los tejidos. La enzima xantina oxidasa, responsable de la síntesis de ácido úrico, se encuentra localizada predominantemente en el hígado, intestino delgado (63) y en las células del endotelio capilar (64).

Por ello, la sobreproducción de ácido úrico probablemente sólo tenga lugar en estos tejidos.

#### Gota Primaria

En la mayoría de los pacientes con gota primaria, la hiperuricemia se ha relacionado con una infraexcreción renal de ácido úrico (65). Sin embargo, algunos pacientes gotosos muestran una elevada excreción de uratos. De 100 pacientes gotosos estudiados por nosotros, 12 mostraron una excreción urinaria de ácido úrico superior a 700 mg/24-h/1.73 m.<sup>2</sup> (65). A pesar de que realizamos un estudio exhaustivo para detectar un posible defecto enzimático, en ninguno de estos enfermos encontramos una anomalía bioquímica que explicara el aumento en la síntesis de uratos. Puesto que la deficiencia de HGPRT y la sobreactividad de PRPs son causas etiológicas de gota y sobreproducción de uratos en menos del 10% de estos enfermos (66), se han formulado varias hipótesis para explicar la excesiva excreción de ácido úrico (3) (figura 1). En un paciente con gota se demostró un incremento de la actividad AMP deaminasa en el tejido hepático (67). La AMP deaminasa es un enzima altamente regulada y en circunstancias normales se encuentra inhibida en un 95% (3). La observación de que los pacientes con sobreproducción de ácido úrico convierten más adenina marcada a ácido úrico que los sujetos normales (68) podría atribuirse a un incremento de actividad de la AMP deaminasa. La confirmación de esta hipótesis requeriría una colaboración multicéntrica que posibilitara el estudio de un número suficiente de muestras de tejido hepático de pacientes con gota y signos bioquímicos de sobreproducción de uratos. Otro defecto enzimático, deficiencia de aldolasa B, puede originar sobreproducción de ácido úrico.

#### Aumento en la degradación de ATP

La adenosina trifosfato (ATP) es un compuesto intracelular de alta energía que interviene en numerosas reacciones metabólicas. El ATP es crítico en el mantenimiento de la homeostasis celular y los cambios en su concentración pueden conducir a graves alteraciones en la fun-

ción de la célula. La degradación de ATP está íntimamente relacionada con la síntesis de ácido úrico, ya que el ácido úrico es el producto final del catabolismo de los nucleótidos de adenina (figura 1). El ATP se degrada a ADP y después a AMP. El AMP puede incorporarse en la vía de degradación de purinas a través de IMP o adenosina, y ambos son catabolizados a inosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico. Los nucleótidos ATP, ADP, AMP e IMP son intracelulares, pero la adenosina, inosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico atraviesan las membranas celulares y pueden cuantificarse en líquidos biológicos (69).

Un modelo humano de degradación de ATP es la infusión intravenosa rápida de fructosa (0.5 g/Kg en 10 a 15 min) (70). La infusión de fructosa eleva la fructosemia a unos 500 mg/dL y se acompaña de un gran incremento de la concentración plasmática y urinaria de purinas. Los sujetos normales y los pacientes con deficiencia de HGPRT muestran una elevación de purinas plasmáticas de intensidad similar ante la infusión de fructosa (figura 4). Por el contrario, la excreción urinaria de purinas es más llamativa en los pacientes por deficiencia de HGPRT (71). El aumento de la excreción de purinas urinarias en pacientes con deficiencia de HGPRT se debe, con toda probabilidad, a su incapacidad para reutilizar hipoxantina y sugiere integridad en la fosforilización de la fructosa. Esta respuesta se debe a la fosforilización rápida en el hígado de la fructosa a fructosa-1-fosfato con gran consumo de ATP y aumento en la síntesis de ADP y AMP. La fructosa-1-fosfato se acumula y atrapa gran cantidad de Pi. El sistema mitocondrial de transporte de electrones, que resintetiza ATP a partir de ADP y Pi, es incapaz de funcionar adecuadamente cuando falta Pi. El resultado neto es una disminución de ATP y Pi en los hepatocitos y un aumento en la síntesis de AMP que dispara la defosforilización de los nucleótidos por la 5'-nucleotidasa (72). Si las concentraciones de AMP e IMP son suficientemente elevadas, pueden activarse fosfatasa inespecíficas (73), que degradan los nucleótidos purínicos hacia la síntesis de adenosina, inosina, hipoxantina, xan-

tina y ácido úrico con el resultado de un aumento de la concentración de oxipurinas en plasma y orina (figura 4).

La intolerancia hereditaria a la fructosa es una posibilidad diagnóstica en niños con vómitos recurrentes, hipoglucemia, acidosis tubular y malnutrición, cuando la dieta contiene fructosa o sucrosa (74). El defecto reside en un defecto de aldolasa B (E.C. 4.1.2.13), enzima que cataliza el paso de fructosa-1-fosfato a dihidro-

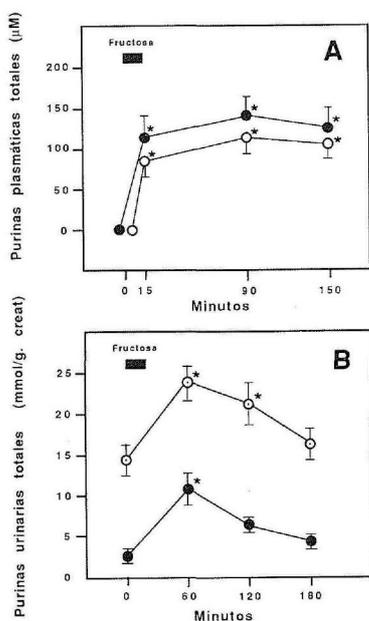


Figura 4.—Efecto de la infusión de fructosa sobre la concentración de purinas totales en plasma (suma de inosina, hipoxantina, xantina y ácido úrico) (A) y en orina (suma de hipoxantina, xantina y ácido úrico), (B), de cuatro pacientes con deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa (O) y de cuatro sujetos normales (●). Las purinas plasmáticas se expresan como porcentaje de la media de los valores basales (SEM). \* $P < 0.01$  con respecto a los valores basales. Un punto dentro del círculo indica  $P < 0.01$  con respecto a los sujetos normales.

xiacetona fosfato y D-gliceraldehído. La aldolasa B se encuentra normalmente en el riñón, mucosa intestinal e hígado. La deficiencia de aldolasa B promueve una acumulación citoplasmática de fructosa-1-fosfato, depleción de ATP, secuestro de Pi y activación de la AMP-deaminasa, todo lo cual acelera la degradación de los nucleótidos purínicos. La depleción intracelular de ATP es la consecuencia de la degradación masiva de AMP y de la deficiente regeneración del ATP por depleción de Pi. Otras entidades clínicas, como el defecto de fructosa-1,6 difosfato, pueden cursar con sobreproducción de ácido úrico por un mecanismo similar al de la deficiencia de aldolasa B (73). El diagnóstico de la deficiencia de aldolasa B se ha realizado mediante resonancia magnética espectroscópica y  $P^{31}$  (75), después de administrar pequeñas cantidades de fructosa que produce una acumulación de fructosa fosfato y depleción de Pi en el hígado. Este procedimiento diagnóstico permitió el diagnóstico de un defecto parcial de aldolasa B en un paciente con gota y sobreproducción de ácido úrico (76). Es posible que en algunos pacientes con gota metabólica la sobreproducción de ácido úrico pueda explicarse por este déficit enzimático.

Otro modelo de degradación de ATP en humanos es el ejercicio muscular intenso. El ejercicio físico vigoroso provoca un incremento del urato sérico y de la concentración plasmática y urinaria de oxipurinas (77). En el ejercicio muscular intenso se ha documentado un incremento de hipoxantina plasmática (78) y un descenso significativo del ATP intracelular del músculo vasto lateral (77). Estos hallazgos apoyan la teoría de que el catabolismo muscular de ATP aumenta la degradación de nucleótidos de purina.

Los defectos congénitos de la glucólisis o glucogenólisis muscular (glucogenosis tipo III), deficiencia de fosforilasa muscular (glucogenosis tipo IV, enfermedad de McArdle) deficiencia de fosfofructokinasa (glucogenosis tipo VII) se han asociado con hiperuricemia («hiperuricemia miogénica») (79). En todas estas enfermedades se ha propuesto que el patomecanismo

de la hiperuricemia residiría en un aumento de la degradación de los nucleótidos de adenina del músculo (79). Esta propuesta se basa en el hallazgo de un incremento excesivo de purinas en el plasma y en la orina tras el ejercicio vigoroso. En un paciente con gota tofácea y con deficiencia de fosforilasa muscular (enfermedad de McArdle), nosotros observamos modificaciones en las purinas plasmáticas y urinarias en respuesta al ejercicio isquémico (80). Estas modificaciones eran consistentes con la hipótesis de una degradación acelerada de los nucleótidos de adenina. Sin embargo, las variaciones observadas en el metabolismo purínico no modificaron sustancialmente la concentración plasmática de urato ni la excreción urinaria de ácido úrico (80). Estas observaciones son similares a otras documentadas previamente en pacientes con enfermedad de McArdle (78, 81). El hecho de que la hiperuricemia y la gota sean comunes en la glucogenosis tipo VII, pero no en la glucogenosis tipo V (82), sugiere que la degradación de los nucleótidos de adenina inducida por el ejercicio ocasiona un efecto distinto en las enfermedades musculares por defecto en la glucogenolisis o la glucolisis. La hiperuricemia, artritis gotosa y litiasis renal úrica pueden ser algunas de las complicaciones de la enfermedad por depósito de glucógeno tipo I (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa) (83). La deficiencia enzimática puede provocar hiperuricemia por un mecanismo similar al de la infusión rápida de fructosa (84). En esta glucogenosis el aumento en la síntesis de ácido úrico se debe a un aumento de la síntesis de glucagón inducida por la hipoglucemia (85). La administración parental de glucagón en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa provoca un aumento en la formación de ácido úrico (85). Este defecto se acompaña de una depleción del ATP hepático e incremento de glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato y fructosa 1,6-difosfato (73). El resultado neto es una depleción de ATP y secuestro del Pi por los azúcares fosforilados que conducen a un aumento degradativo de los adeninnucleótidos y sobreproducción de ácido úrico (73). Por contra, la infusión de somatostatina, un inhibidor de la

liberación de glucagón en la hipoglucemia, disminuye la degradación de ATP en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa (85). La ingestión de etanol y la artritis gotosa aguda se han asociado desde tiempos remotos. La infraexcreción renal de urato secundaria a hiperlactacidemia y aumento en la síntesis de ácido úrico han sido relacionadas con la hiperuricemia que se produce tras la ingestión de etanol (86). La infusión de etanol a pacientes con gota promueve una elevación de las oxipurinas urinarias y de la excreción radioactiva secundaria al aumento de la degradación de ATP (85). Se ha propuesto que la hiperuricemia inducida por el etanol obedece, al menos en parte, a un turnover de ATP acelerado (86) (figura 5). Cada molécula de etanol se metaboliza a acetato y éste a acetilcoenzima A. La síntesis de acetilcoenzima requiere un gran consumo de compuestos fosfato de alta energía con conversión de ATP a AMP. El AMP formado puede ser reciclado para formar ATP o bien degradarse a oxipurinas y ácido úrico. Si consideramos que por cada mol de etanol que se metaboliza se consumen dos moles de compuestos fosfato de alta energía, una ingesta moderada de etanol de 100 a 200 g (2.170 a 4.350 mmol) puede causar una degradación de ATP considerable. Normalmente, el turnover diario de ácido úrico es de unos 750 mg (4.5 mmol) y teniendo en cuenta que sólo una porción de ATP entra en la vía degradativa de purinas, la ingestión de etanol podría provocar un aumento considerable en la síntesis de ácido úrico. Para comprobar esta hipótesis, comparamos las modificaciones que la infusión de etanol *versus* acetato inducían en el metabolismo purínico en sujetos sanos (87). Tanto el etanol como el acetato aumentaron la excreción urinaria de oxipurinas y de radioactividad (figura 6). Estos estudios pusieron de manifiesto un aumento de degradación del ATP provocada por el metabolismo del etanol a acetato y por el catabolismo ulterior del acetato. Esta hipótesis ha sido corroborada en estudios posteriores realizados en pacientes en hemodiálisis. Comparando la hemodiálisis con acetato *versus* bicarbonato, la diálisis con acetato provocó una degradación

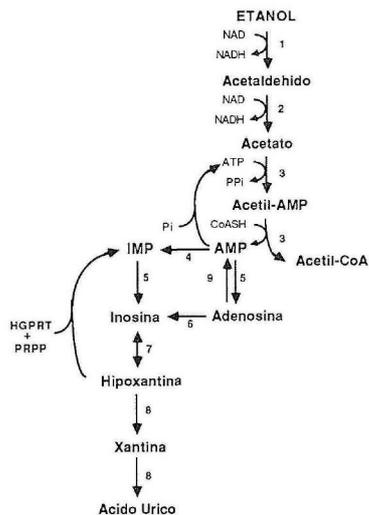
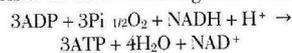


Figura 5.—Mecanismo de la degradación acelerada de ATP durante la administración de etanol. El etanol se metaboliza a acetato. La síntesis de acetilcoenzima A (acetil-CoA) consume ATP. Parte del AMP formado puede entrar en la vía degradativa de los nucleótidos purínicos aumentando la síntesis de oxipurinas (hipoxantina, xantina y ácido úrico). 1, alcohol deshidrogenasa; 2, alcohol deshidrogenasa; 3, acetil-CoA sintetasa; 4, AMP deaminasa; 5, 5'-nucleotidasa; 6, adenosina deaminasa; 7, purina nucleósido fosforilasa; 8, xantina oxidasa; 9, adenosina quinasa. HGPRT, hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa; PRPP, fosforibosilpirofosfato; PPI, pirofosfato inorgánico; Pi, fosfato inorgánico; MP, monofosfato A, adenosina; I, inosina.

de ATP exagerada (88).

#### Disminución en la Síntesis de ATP

La síntesis de ATP requiere ADP, Pi, oxígeno y NADH de acuerdo a la siguiente ecuación:



Por tanto, una concentración intracelular de Pi, oxígeno, o NADH insuficiente puede reducir la síntesis de ATP. El ATP puede ser degradado

a AMP el cual puede entrar en la vía degradativa de purinas y aumentar la síntesis de ácido úrico (figura 1). La hipofosfatemia es una causa reconocida de disfunción miocárdica, fallo cardíaco (89) y rhabdmiolisis (90). Estas condiciones habitualmente se asocian a hiperuricemia.

La hipoxia tisular puede obedecer a diversos patomecanismos entre los que cabe destacar por su prevalencia la insuficiencia respiratoria y el shock (tabla 1). Debido a que el 80% del consumo de oxígeno en el hombre es utilizado por la mitocondria para producir energía, se ha postulado que cuando el aporte de oxígeno es insuficiente, la síntesis de ATP es imperfecta y el ADP acumulado puede catabolizarse a metabolitos de él derivados entre los que se incluye el ácido úrico. En efecto, en numerosas

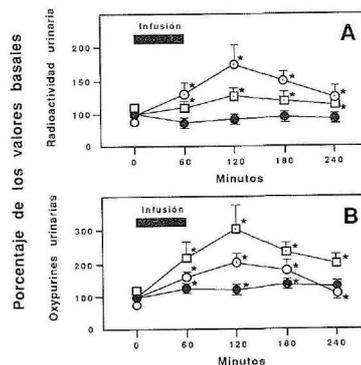


Figura 6.—Modificaciones de la excreción de radioactividad urinaria tras infusión de adenina [8-<sup>14</sup>C] (A) y eliminación de oxipurinas urinarias (B) (suma de hipoxantina, xantina y ácido úrico) en cinco sujetos normales durante la infusión de acetato sódico (O), cloruro sódico (●) y etanol con cloruro sódico (□). Los resultados se expresan como porcentaje de la media de los valores basales {SEM}. La radioactividad basal media fue de 427 {62 cpmx10<sup>3</sup>g creatinina, y la excreción basal media de oxipurinas urinarias fue de 118 {18 μmol/g creatinina. \*P < 0.05 con respecto a los valores basales. Un punto dentro de los símbolos indica P < 0.01 con respecto a los valores obtenidos durante la infusión de suero salino.

circunstancias clínicas que cursan con hipoxia tisular se ha evidenciado una aceleración de los nucleótidos de adenina (91-93). La hiperuricemia en pacientes graves puede ser un signo de mal pronóstico (94) y el aumento de la hipoxantina plasmática puede indicar hipoxia tisular (95). Nosotros hemos desarrollado tres estudios para comprobar la hipótesis de que en condiciones de oxigenación tisular deficiente hay una degradación acelerada de los nucleótidos de adenina. El primer estudio comparaba las concentraciones intraeritrocitarias de ATP (ATPi) y la hipoxantina plasmática en sangre de cordón umbilical de neonatos sanos (nacidos por vía vaginal y cesárea) y recién nacidos con signos de hipoxia perinatal (meconio y bradicardia) (figura 7). La hipoxantina plasmática media fue significativamente más elevada en niños hipóxicos que en los controles pero, un niño con meconio y otro con bradicardia mostraron una concentración plasmática de hipoxantina normal. Por contra, todos los neonatos con meconio y/o bradicardia mostraron una concentración de ATPi significativamente más baja que los niños control (96).

En un segundo estudio examinamos el metabolismo purínico en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (media  $\text{PaO}_2$ , 49.3 mm Hg) en situación basal y tras tratamiento con oxígeno (97). Comparados con los sujetos normales de similar edad y masa muscular, los pacientes con hipoxia severa mostraron un marcado aumento de hipoxantina, xantina y ácido úrico urinarios (tabla 6). La oxigenoterapia casi normalizó la excreción urinaria de oxipurinas. En un tercer estudio examinamos el efecto del alopurinol en el contenido intracelular de nucleótidos de adenina totales (NAT, suma de ATP, ADP y AMP), excreción urinaria de ácido úrico y concentración plasmática de ALAT en perros sometidos a isquemia-reperfusión hepática con y sin alopurinol (98) (tabla 7). Al final de un período de isquemia de 30 minutos, la concentración media de NAT hepática descendió un 29%, mientras que la concentración media de NAT en los perros pretratados con alopurinol no experimentó cambios sustanciales. Además, la

isquemia-reperfusión en el grupo control elevó la excreción renal de ácido úrico alrededor de tres veces sobre el valor basal. Sin embargo, en el grupo pretratado con alopurinol la excreción renal de ácido úrico disminuyó. En estos perros se detectó la presencia de oxipurinol en plasma, lo que demostraba que el alopurinol había sido metabolizado. La media de ALAT sérica se incrementó cuatro veces en el grupo control y 2 en el grupo pretratado con alopurinol. Estos hallazgos sugieren que en situacio-

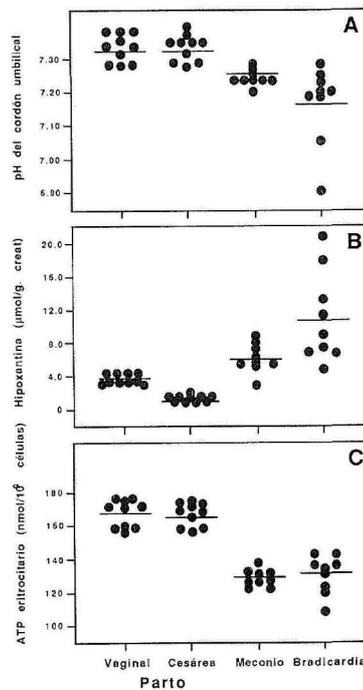


Figura 7.—Valores individuales del pH sanguíneo (A), hipoxantina plasmática (B) y concentración de ATP intraeritrocitario (iATP) (C) en la sangre del cordón umbilical de 20 recién nacidos por vía vaginal o mediante cesárea y en 18 neonatos con signos de distress respiratorio. Las líneas horizontales representan los valores medios de cada grupo.

**Tabla 6. Modificación de la excreción renal de purinas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tratados con oxigenoterapia**

	Sujetos normales (n = 4)	EPOC (n = 5)	
		Basal	Oxigenoterapia
Orina de 24 horas			
Hipoxantina ( $\mu\text{mol/g cr.}$ )	24.8{8}	47{29*}	26{11†}
Xantina ( $\mu\text{mol/g cr.}$ )	18{2}	30{18*}	15{11}
Ácido úrico ( $\text{mmol/g cr.}$ )	2.00{0.20}	4.23{1.74*}	2.44{1.61†}
Purinas totales ( $\text{mmol/g cr.}$ )	2.04{0.20}	4.31{1.79*}	3.48{1.57†}

\*  $P < 0.05$  con respecto a sujetos normales.

†  $P < 0.05$  con respecto a situación basal.

nes de hipoxia se exagera la degradación de nucleótidos de adenina y los productos de degradación de la vía metabólica se elevan en los fluidos biológicos. En consecuencia, un aumento de oxipurinas en los fluidos biológicos puede reflejar una inadecuada oxigenación tisular. La administración de alopurinol, inhibiendo la xantina oxidasa hepática, puede incrementar la conversión de hipoxantina a IMP por la HGPRT (99), y favorecer la síntesis de nucleótidos de adenina. De hecho, y en pacientes con

xantínuria hereditaria, nosotros hemos documentado una mayor reutilización de hipoxantina (100).

#### Aumento de la degradación de los Ácidos Nucleicos

Los nucleótidos purínicos son esenciales para la síntesis de los ácidos nucleicos y la consecuencia inmediata de un aumento de catabolismo de los ácidos es un incremento de la síntesis de

**Tabla 7. Modificaciones de los nucleótidos de adenina totales (NAT, suma de ATP, ADP y AMP,  $\mu\text{g/g}$  de tejido húmedo) en tejido hepático, excreción de ácido úrico ( $\mu\text{mol/g}$  creatinina) y ALAT sérica (U/L) en perros sometidos a isquemia-reperfusión hepática y pretratados durante el período isquémico con hidróxido sódico 0.1N (3.3 mL/Kg de peso) (grupo control, n = 10) o la misma solución conteniendo allopurinol (50 mg/Kg de peso) (grupo allopurinol, n = 10)**

	NAT		Ácido úrico		ALAT	
	Controles	Allopurinol	Controles	Allopurinol	Controles	Allopurinol
Basal	2.58{0.40}	2.99{0.25}	0.49{0.35}	0.40{0.16}	56{50}	60{49}
Isquemia	1.83{0.57}	3.02{0.41}	0.52{0.22}	0.33{0.13*†}	107{65}	89{37}
Reperfusión						
30 min.	2.08{0.36*}	2.90{0.68†}	0.79{0.50}	0.26{0.27*†}	154{103}	98{47}
60 min.	2.37{0.33*}	2.90{0.68†}	1.23{0.90}	0.24{0.09*†}	167{102}	114{44}
90 min.	2.47{0.38}	2.95{0.55†}	1.20{0.62}	0.15{0.05*†}	182{97}	114{44}
150 min.	2.51{0.46}	2.98{0.66†}	1.43{0.79}	0.10{0.02*†}	212{133}	133{52}

\*  $P < 0.05$  con respecto a valores basales.

†  $P < 0.01$  con respecto a perros control.

ácido úrico. La hiperuricemia e hiperuricosuria son hallazgos frecuentes en pacientes que incluyen gran cantidad de purinas en su dieta. Como señalábamos, la contribución de la dieta a las anomalías del metabolismo purínico deberá investigarse siempre siguiendo un protocolo riguroso con una dieta exenta en purinas.

Algunas enfermedades hemolíticas, como la anemia de células falciformes y la talasemia, se han asociado a sobreproducción de ácido úrico y gota (101, 102). Además, algunos pacientes con gota y sobreproducción de purinas padecen una hemólisis intracorpuscular compensada que se manifiesta por hiperbilirrubinemia, descenso en la concentración de los niveles de *haptoglobina* y *vida media eritrocitaria* reducida, con normalidad de las actividades enzimáticas intraeritrocitarias (103). A pesar de que en estos pacientes la causa y naturaleza exacta de la hemólisis no ha sido bien definida, deberá considerarse cuando se estudien enfermos con gota y sobreproducción de ácido úrico.

El curso clínico de las discrasias sanguíneas y tumores sólidos puede complicarse con artritis gotosa y urolitiasis úrica (104). En ocasiones, un ataque de gota puede ser la manifestación clínica inicial de una enfermedad proliferativa. En estas enfermedades la quimioterapia puede elevar el ácido úrico en sangre y orina y puede precipitar en los túbulos renales provocando un fracaso renal agudo (síndrome de lisis tumoral) (105). En estos enfermos debe prescribirse de forma sistemática alopurinol, con fines profilácticos, aumentar la ingestión de líquidos y alcalinizar la orina.

Con mucha frecuencia los pacientes con psoriasis muestran hiperuricemia (106). Para conocer si la hiperuricemia es el resultado de un incremento de la degradación de los nucleótidos purínicos, propio del mayor recambio celular, nosotros determinamos la concentración plasmática de ácido úrico y la excreción renal de oxipurinas en 20 pacientes con psoriasis y afectación cutánea variable (10% a 30% de su superficie corporal). La concentración plasmática de ácido úrico y la excreción urinaria

de oxipurinas se hallaron elevadas con respecto a los valores de un grupo control (107). Estos resultados sugieren que en la enfermedad psoriásica el aumento del recambio celular determina una mayor degradación de nucleótidos purínicos.

#### Resumen y conclusiones

La síntesis y degradación de los nucleótidos purínicos es el resultado de una serie de reacciones enzimáticas que culminan en la formación del ácido úrico. La síntesis de ácido úrico puede incrementarse mediante dos mecanismos fisiopatológicos: aumento de la síntesis púrica *de novo* y/o aceleración de la vía degradativa de los nucleótidos purínicos. Ambas circunstancias pueden producirse como consecuencia de alguna anomalía en la cadena de reacciones enzimáticas de esta vía metabólica. Por otro lado, se han reconocido otras entidades clínicas que cursan con sobreproducción de urato derivado de una menor síntesis y/o mayor degradación de ATP. Las manifestaciones clínicas de la sobreproducción de ácido úrico son heterogéneas pero todas se derivan de la precipitación de urato en tejidos blandos, articulaciones, riñón y vías urinarias. En la práctica clínica la determinación simultánea de las concentraciones plasmáticas y urinarias de ácido úrico pueden sugerir el diagnóstico de sobreproducción de ácido úrico, pero hay que tener en cuenta que la dieta puede falsear estas conclusiones. La cuantificación de los precursores del ácido úrico en los fluidos biológicos, tales como adenosina, inosina, guanósina, hipoxantina y xantina, y la cuantificación de la concentración intracelular de los nucleótidos purínicos, ha revelado algunos aspectos de las bases fisiopatológicas de la sobreproducción de uratos. Sin embargo todavía existen numerosas lagunas en el conocimiento de la sobreproducción de ácido úrico. Así, desconocemos la relación existente entre el defecto genético y las manifestaciones clínicas secundarias a diversas enzimopatías, o el trastorno metabólico subyacente en la sobreproducción idiopática de ácido úrico.

#### Agradecimientos

Nuestra gratitud a las personas que han participado en las investigaciones citadas en este trabajo: Dres. Arcas, Becker, Burgos, Carranza, Conthe, De Miguel, Díaz V., Díaz E., Espinosa, Fox, Gasalla, Gijón, Gómez, Jiménez, Mantilla, Michán, Miranda, Ortiz Vázquez, Ramos y Romera. Los ATS Javier Díaz y M.<sup>a</sup> Paz Cadenencia colaboraron en el desarrollo de las técnicas analíticas. Este trabajo se ha realizado con

una ayuda de Caja de Madrid y del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS, 94/218). ◀

---

**Felicitas Mateos Antón, Rosa Torres Jiménez, Juan García Puig**, *Servicios de Bioquímica Clínica y Medicina Interna, Hospital «La Paz», Madrid*

---