

## Tubulopatías. Curso precongreso XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica (2)

### Hipouricemia tubular renal

M<sup>a</sup>.D. RODRIGO JIMÉNEZ

*Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca*

#### METABOLISMO DE LAS PURINAS Y DEL ÁCIDO ÚRICO

En el ser humano, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Con un pKa de 5,75, la reacción:

Ácido úrico  $\rightleftharpoons$  urato<sup>-</sup> + H<sup>+</sup>, en sangre, a un pH de 7,40, se desplaza hacia la derecha.

Como resultado, la mayoría del ácido úrico circulante lo hace en forma de urato. El ácido úrico sólo está presente en la orina cuando el pH es < de 5,7. No obstante, nos referiremos indistintamente al urato o al ácido úrico a lo largo del texto.

#### Producción de ácido úrico

El ácido úrico se sintetiza en el hígado procedente de la oxidación de las bases purínicas, tanto de origen endógeno como exógeno. La producción endógena es relativamente constante y proviene de la síntesis celular de las purinas y del catabolismo tisular de los ácidos nucleicos. La producción exógena varía significativamente con la dieta, pudiendo reducirse hasta en un 40% en las dietas libres de purinas.

El eje central de este complejo metabólico se localiza en los nucleótidos monofosfato de guanina, inosina y adenina (GMP, IMP y AMP). Una vez liberadas de los ácidos nucleicos, las bases purínicas adenina, guanina, hipoxantina y xantina sufren un metabolismo oxidativo, dando lugar al ácido úrico.

En la mayoría de las especies de mamíferos, el ácido úrico es metabolizado por la enzima uricasa a alantoína, un metabolito una 10 veces más soluble en la orina que el ácido

úrico. En los humanos, el gen que codifica la uricasa no se expresa debido a una serie de mutaciones evolutivas. La ausencia de uricasa combinada con una reabsorción extensa del urato filtrado hace que los niveles de urato en plasma humano sean 10 veces mayor que en el resto de las especies. Por otro lado, el riesgo de hiperuricemia en humanos es mitigado por una represión del gen que codifica la enzima xantina oxidoreductasa, encargada de mediar los dos últimos pasos del metabolismo de las purinas.

Algunas de las ventajas relacionadas con la pérdida de la uricasa en los humanos incluyen reducción en el estrés oxidativo, disminución en la incidencia de cáncer, inhibición de la oxidación del hierro, aumento de la capacidad de supervivencia en situaciones de baja ingesta de sal e, incluso, el incremento de la inteligencia. En contraposición, estos beneficios son acompañados de un mayor riesgo de gota y nefrolitiasis.

#### Eliminación del ácido úrico

El 75% del ácido úrico formado se elimina por el riñón y, el 25% restante, a través del aparato digestivo. Las bacterias intestinales degradan el ácido úrico a alantoína y CO<sub>2</sub> (uricolisis intestinal), de tal forma que la cantidad de ácido úrico en las heces es indetectable.

#### MANEJO RENAL DEL ÁCIDO ÚRICO

El 75% del ácido úrico sintetizado diariamente es eliminado por el riñón.

Correo electrónico: lolarodrigoj@gmail.com

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

La filtración del urato circulante es casi completa, ya que menos de un 5% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. El aclaramiento de ácido úrico, sin embargo, es sólo de un 7-12%, indicando que el 90%, aproximadamente, es reabsorbido a nivel tubular.

No obstante, no en todas las especies se produce una reabsorción neta total del urato (humanos, primates, ratas y perros). En algunas especies (conejo y cerdo) sólo se produce secreción tubular del mismo.

Basándose en estudios experimentales de aclaramiento, micropunción y microperfusión realizados en animales, se sigue aceptando que su transporte es un complejo sistema constituido por cuatro mecanismos: filtración glomerular, reabsorción tubular presecretora, secreción tubular y reabsorción tubular postsecretora.

Una vez filtrado por el glomérulo, el urato es reabsorbido en su totalidad, 95-98%, en la primera porción del túbulo contorneado proximal o S1 (reabsorción tubular presecretora). Posteriormente, se produce una secreción masiva del mismo que equivale a un 50% de la carga filtrada y es responsable de la mayoría del ácido úrico excretado en la orina (secreción tubular). Por último, la mayoría del urato secretado se reabsorbe en la porción final del túbulo contorneado proximal o S3 (reabsorción tubular postsecretora).

La clave que permitió asumir este modelo de cuatro mecanismos fueron los estudios realizados con pirazinamida. Tras la administración de la misma se disminuía la excreción fraccional de ácido úrico en la orina. Además, cuando se administraba pirazinamida seguida de fármacos uricosúricos como el probenecid, estos últimos perdían claramente su efecto. La explicación dada ante este fenómeno es que los agentes uricosúricos ejercían su acción sobre la reabsorción postsecretora. Estudios fisiológicos realizados en especies con reabsorción del ácido úrico indican que, quizás, la pirazinamida y otros agentes similares ejerzan más su acción estimulando la reabsorción que inhibiendo la secreción. Además, parece que ambos mecanismos de reabsorción y secreción pueden estar localizados a lo largo de todo el túbulo proximal.

## TRANSPORTADORES DEL URATO

Inicialmente, se identificaron los genes codificadores de varios transportadores de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3) multiespecíficos que aceptan el urato como sustrato y se localizan en la membrana basolateral de la célula tubular renal.

En 2002 se identificó un transportador de urato a nivel del túbulo proximal, el URAT 1. Este transportador estaba presente sólo en las especies animales con capacidad para reabsorber el urato filtrado y no en las especies animales con capacidad únicamente secretora. Actualmente, conocemos que está localizado en la membrana tubular apical y que es codificado por el gen SLC22A12, que forma parte de la familia de los transportadores aniónicos (OAT) y que está localizado en el cromosoma 11q13.9. El URAT 1 es altamente específico. Sobre este transportador actuarían los fármacos uricosúricos (probenecid, benzbromarona o losartán).

El URAT1 reabsorbe el urato del ultrafiltrado glomerular, gracias al intercambio por aniones orgánicos intracelulares (pirazinamida, lactato, betahidroxibutirato, piruvato y acetoacetato). La concentración intracelular de estos aniones depende, a su vez, de su absorción previa del ultrafiltrado glomerular a través de un cotransportador Na<sup>+</sup> dependiente y del cual el urato no es sustrato. El incremento en plasma de estos agentes antiuricosúricos conducirá a una mayor filtración y absorción de los mismos, con incremento en la concentración intracelular en el túbulo proximal que inducirá la reabsorción del urato filtrado e incremento de la uricemia.

El transportador URAT1 es esencial en el mantenimiento de la homeostasis del ácido úrico. Mutaciones en el gen que lo codifica son la causa de la hipouricemia renal hereditaria. Las pacientes con esta enfermedad no responden a los agentes uricosúricos.

La identidad molecular del cotransportador Na<sup>+</sup>-aniones no está aún clara, aunque se han identificado dos nuevos genes, SCLA5A8 y SLC5A12, que codifican a cotransportadores murinos del lactato-butirato y nicotinato, respectivamente.

Por otro lado, los aniones monovalentes que interactúan con el URAT1 pueden tener efectos duales, porque pueden *trans*-estimular o *cis*-inhibir el transportador apical a bajas o altas dosis, respectivamente.

Otros transportadores de urato "voltaje dependientes" están siendo estudiados y parecen ser responsables de la secreción tubular: UAT1, OAYv1, MRP4.

## RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ÁCIDO ÚRICO EN PLASMA Y ORINA

Para comprender los diferentes desórdenes que afectan al metabolismo del ácido úrico es importante determinar de forma simultánea los niveles de ácido úrico en sangre y orina, además de determinar la creatinina en ambas muestras. Variaciones por defecto o por exceso en alguna de estas

muestras constituyen una herramienta efectiva como des-pistaje de las distintas alteraciones metabólicas.

De esta forma nos podremos encontrar con diferentes situaciones patológicas:

1. Hiperuricosuria e hiperuricemia.
2. Hiperuricosuria e hipouricemia.
3. Hipouricosuria e hiperuricemia.
4. Hipouricosuria e hipouricemia.

A continuación desglosaremos las posibles causas de hiperuricosuria.

### Hiperuricosuria e hiperuricemia

- Errores congénitos en el metabolismo de las purinas:
  - Síndrome de Lesch Nyhan: déficit total de la HPRT.
  - Síndrome de Kelley-Seegmiller: déficit parcial de la HPRT.
  - Hiperactividad de PRS.
  - Deficiencia de MAD.
- Otros errores congénitos en el metabolismo:
  - Hiperuricemia asintomática.
  - Gota idiopática.
  - Intolerancia ala fructosa.
  - Déficit en fructosa 1-6 bifosfatasa.
  - Glucogenosis tipo III.
  - Glucogenosis tipo V.
  - Glucogenosis tipo VII.
  - Déficit de acetil coenzima A deshidrogenasa (cadena media).
- Aumento del *turnover* del ácido úrico (depleción de ácidos nucleicos).
- Enfermedad de Paget.
- Hiperfosfatasa-enfermedad de Paget juvenil.
- Psoriasis.
- Anemia hemolítica.
- Enfermedades mielo y linfoproliferativas.
- Alteraciones en el metabolismo del ATP.
- Rabdomiólisis, miopatías, hipoxia tisular, asfixia perinatal.

### Hiperuricosuria e hipouricemia renal

En este grupo se engloban una serie de desórdenes metabólicos, que se caracterizan por una pérdida renal de ácido úrico junto a niveles de ácido úrico en sangre reducidos. Diferentes tipos de hipouricemia renal pueden encontrarse, de acuerdo con las características de la naturaleza y el lugar del defecto.

- Hipouricemia renal hereditaria aislada.
- Hipouricemia renal asociada a otros trastornos metabólicos:

- Síndrome de Fanconi y enfermedad de Hartnup. Se caracterizan por pérdida de ácido úrico en el contexto de un trastorno tubular generalizado.
- Hiperexcreción de ácido úrico:
  - Hipouricemia renal adquirida secundaria a fármacos uricosúricos.
  - Diabetes mellitus insulino dependientes (por interferencia de la reabsorción tubular de glucosa con el ácido úrico).
  - Cirrosis hepática (relacionada con una pérdida renal de ácido úrico y disminución del flujo renal y pérdida de la actividad de la xantina oxidasa hepática).
  - Asociadas a hiponatremia:
    - Enfermedad intracraneal.
    - Síndrome de secreción inadecuada de ADH.
    - Síndrome de pérdida salina cerebral.

### HIPOURICEMIA RENAL

#### Pérdida de función en el transportador URAT1

La presencia de mutaciones en su gen codificante da lugar a la hipouricemia tubular renal. La incidencia de esta enfermedad es del 0,12-0,72% y es más frecuente en la población japonesa.

Los pacientes tienen niveles de ácido úrico de aproximadamente 1 mg/dl con un incremento en la excreción fraccional de ácido úrico en la orina.

#### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes pueden estar asintomáticos aunque la hematuria, hipercalcemia o litiasis pueden ser la primera manifestación. En ocasiones, se comprueba un síndrome característico asociado al ejercicio, con náuseas, vómitos, dolor lumbar. En un pequeño porcentaje de casos, puede ir seguido de insuficiencia renal aguda. La aparición brusca de insuficiencia renal aguda en un adolescente 3-4 horas después del ejercicio debe hacernos pensar en esa entidad. Los síntomas iniciales pueden confundirse con un proceso viral y demorar el diagnóstico, por lo que es importante el reconocimiento y el tratamiento precoz de la entidad. La insuficiencia renal puede resolverse sin necesidad de diálisis en caso de que el tratamiento sea precoz. Los episodios recurrentes tras el diagnóstico suelen ser mejor tolerados ante el inicio precoz del tratamiento.

La hiperuricosuria asociada a la disfunción del URAT1 es superior a 900 mg/día, produciéndose litiasis en el 10% de los afectados. Los cálculos de estos pacientes son, fundamentalmente, de oxalato cálcico y no de ácido úrico. La

hiperuricosuria es un factor de riesgo dado que estos pacientes tienen normalmente un pH urinario > 5,5 y supersaturación de la orina con sales de urato sódico y oxalatocálcico. En menor frecuencia, podemos encontrar litiasis úrica ya que se precisa un pH < 5,5 para su formación. El mecanismo por el que se produce el daño renal no está claro, pero parecen estar implicados los radicales libres producidos por el ejercicio anaeróbico. Este exceso de radicales libres, junto con la pérdida del poder antioxidante del ácido úrico, conducen a una necrosis tubular aguda por vasoconstricción renal y disminución del filtrado glomerular y no a un depósito intratubular de cristales de ácido úrico. La mayoría de los casos de hipouricemia renal con fallo renal agudo tras el ejercicio son hombres. Esto podría explicarse por el efecto antioxidante de los estrógenos o, también, porque los hombres suelen realizar ejercicios más extenuantes. El tratamiento es sólo conservador y consiste en hiperhidratar y alcalinizar la orina evitando, además, los ejercicios intensos.

#### Otras posibles causas de hipouricemia tubular renal

Trabajos recientes publicados en la literatura revelan la posible existencia de mutaciones en genes diferentes al URAT1, al encontrarse miembros de diferentes familias con hipouricemia renal sin mutaciones en el gen *SCL22A12*. Esto podría explicarse por mutaciones que conduzcan a un aumento en la actividad de transportadores secretores o a una pérdida de función en algún transportador desconocido que actúe exclusivamente sobre la absorción de urato. Los avances en la fisiología molecular nos permitirán averiguar las relaciones entre el transportador URAT1 y el cotransportador de Na<sup>+</sup>-anión y conocer mejor la fisiología de la uricosuria y la antiuricosuria. La pérdida de acción de la pirazinamida en pacientes con la mutación en el gen *SCL22A12* debe hacernos pensar que su acción no la realiza sobre la secreción sino sobre la absorción de ácido úrico, por lo que el modelo de los cuatro compartimentos pierde fuerza. No obstante, la caracterización molecular de otras proteínas y sus transportadores (angiotensina, insulina y

otras hormonas), el conocimiento de receptores diana de diferentes fármacos y su interacción con los transportadores celulares de ácido úrico nos permitirá entender mejor el transporte renal del ácido úrico.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, Maesaka JK. More on renal salt wasting without cerebral disease: response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 309-15.
2. Bahat H, Dinour D, Ganon L, Feldman L, Holtzman EJ, Goldman M. Non-urate transporter 1-related renal hypouricemia and acute renal failure in an Israeli-Arab family. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 999-1003.
3. Kaneko K, Taniguchi N, Tanabe Y, Nakano T, Hasui M, Nozu K. Oxidative imbalance in idiopathic renal hypouricemia. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 869-71.
4. Lam CW, Kong AP, Tsui TK, Ozaki R, Chan HM, Tong SF, et al. A novel mutation of *SLC22A12* gene causing primary renal hypouricemia in a patient with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 2008; 398: 157-8.
5. Hamada T, Ichida K, Hosoyamada M, Mizuta E, Yanagihara K, Sonoyama K, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 1157-62.
6. Anzai N, Kanai Y, Endou H. New insights into renal transport of urate. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 151-7.
7. Inazu T. A case of renal hypouricemia caused by urate transporter 1 gene mutations. *Clin Nephrol*. 2006; 65: 370-3.
8. Hereditary renal hypouricemia. Sperling O. *Mol Genet Metab*. 2006; 89: 14-8.
9. Anzai N, Enomoto A, Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances. *Curr Rheumatol Rep*. 2005; 7: 227-34.
10. 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.
11. Takahashi T, Tsuchida S, Oyamada T, Ohno T, Miyashita M, Saito S, et al. Recurrent URAT1 gene mutations and prevalence of renal hypouricemia in Japanese. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 576-8.
12. Marangella M. Uric acid elimination in the urine. Pathophysiological implications. *Contrib Nephrol*. 2005; 147: 132-48.