

## Errores innatos del metabolismo de las purinas y otras enfermedades relacionadas

### Inborn purine metabolism errors and other related diseases

**MSc. Lic. Jiovanna Contreras Roura**

Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los errores innatos en el metabolismo de las purinas son trastornos hereditarios complejos de gran impacto clínico, que presentan síntomas variables de acuerdo con el tipo de enfermedad. Pueden presentarse problemas renales de origen desconocido, retardo mental con manifestaciones neurológicas, retardo del crecimiento, infecciones recurrentes, automutilación, inmunodeficiencias, anemia hemolítica inexplicable, artritis gotosa, historia familiar, consanguinidad y reacciones adversas a fármacos que son análogos de las purinas. Las investigaciones de estas enfermedades comienzan generalmente con la cuantificación del ácido úrico en suero y en orina, por ser el producto final del metabolismo de las purinas en humanos. La dieta y el consumo de medicamentos, entre otras condiciones patológicas, fisiológicas y clínicas, también pueden modificar los niveles de este compuesto. Esta revisión pretende divulgar información de los errores innatos en el metabolismo de las purinas, y facilitar la interpretación de los niveles del ácido úrico y otros marcadores bioquímicos útiles en el diagnóstico de estas enfermedades. Se incluyen tablas que relacionan estas enfermedades con los niveles de excreción de ácido úrico y otros marcadores bioquímicos, las enzimas alteradas, los síntomas clínicos, el modo de herencia y, en algunos casos, el tratamiento propuesto. Este trabajo nos permite afirmar que las variaciones en los niveles del ácido úrico y la presencia de otros marcadores bioquímicos en orina, constituyen una herramienta importante en la pesquisa de algunos errores innatos en el metabolismo de las purinas, así como de otras condiciones patológicas relacionadas.

**Palabras clave:** errores innatos en el metabolismo, ácido úrico, purinas.

## ABSTRACT

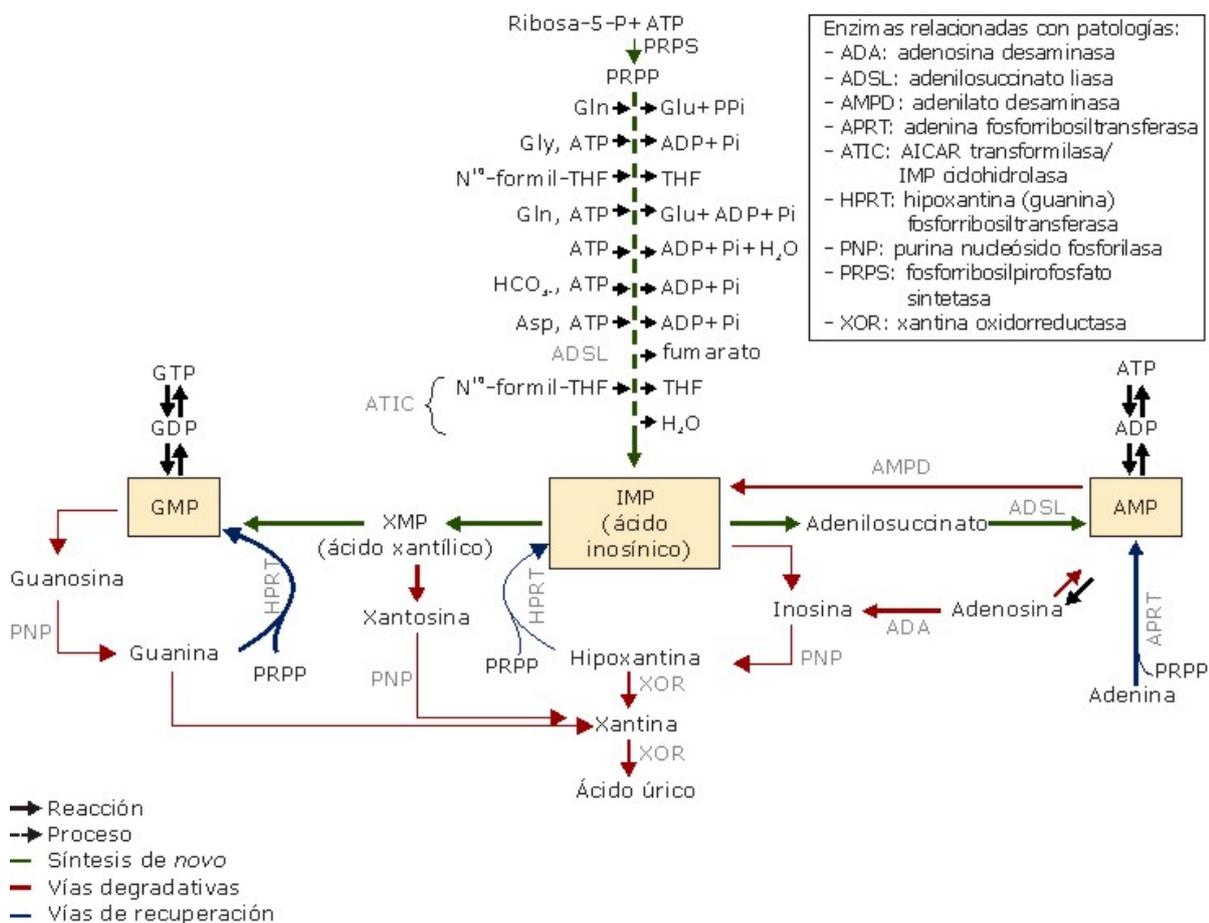
Inborn purine metabolism errors are complex inherited disorders of great clinical impact that present with variable symptoms according to the type of disease. It might occur renal problems of unknown origin, mental retardation with neurological manifestations, retarded growth, recurrent infections, self-mutilation, immunodeficiencies, unexplainable haemolytic anemia, gout-related arthritis, family history, consanguinity and adverse reactions to those drugs that are analogous of purines. The study of these diseases generally begins by quantifying serum uric acid and uric acid present in the urine which is the final product of purine metabolism in human beings. Diet and drug consumption are among the pathological, physiological and clinical conditions capable of changing the level of this compound. This review was intended to disseminate information on the inborn purine metabolism errors as well as to facilitate the interpretation of the uric acid levels and other biochemical markers making the diagnosis of these diseases possible. The tables relating these diseases to the excretory levels of uric acid and other biochemical markers, the altered enzymes, the clinical symptoms, the model of inheritance, and in some cases, the suggested treatment. This paper allowed us to affirm that variations in the uric acid levels and the presence of other biochemical markers in urine are important tools in screening some inborn purine metabolism errors, and also other related pathological conditions.

**Key words:** inborn errors in metabolism, uric acid, purine.

---

## INTRODUCCIÓN

Los errores innatos en el metabolismo (EIM) de las purinas son un grupo de enfermedades que se caracterizan por concentraciones anormales de estos compuestos y/o sus metabolitos en células o fluidos biológicos, debido a una baja o alta actividad de las enzimas involucradas en el metabolismo (síntesis, recuperación y degradación) de las bases púricas (Fig.). No son bien conocidos y frecuentemente no son reportados ni mencionados en la literatura general, así como en las revisiones bibliográficas dedicadas a otros EIM. Debido a esto, constituyen un problema diagnóstico en la medicina, unido a que la verdadera incidencia y prevalencia de estas enfermedades no está clara, porque solamente un número limitado de centros pesquisan estos defectos. Debido a que los signos y síntomas clínicos son extremadamente variables y a que algunos pacientes afectados bioquímicamente son asintomáticos, la mayoría de los pacientes aquejados de estas enfermedades no son diagnosticados. Además, clínicamente estos defectos no son fácilmente reconocibles porque los síntomas son inespecíficos, lo que trae como consecuencia un subregistro y que los pacientes no reciban el tratamiento disponible de acuerdo con el desarrollo actual de la ciencia.<sup>1-6</sup>



ATP: adenosina trifosfato, PRPP: 5-fosforribosil-1-pirofosfato, Gln: glutamina, Glu: glutámato, PPI: pirofosfato, Pi: fosfato, Gly: glicina, ADP: adenosildifosfato, THF: tetrahidrofolato, Asp: aspartato, GTP: guanosiltrifosfato, GDP: guanosildifosfato, GMP: guanosilmonofosfato, XMP: xantósina monofosfato, IMP: inosina monofosfato (ácido inosínico o inosinato).

Fuente: Carrero Ayusa I. Alteraciones del metabolismo de las purinas. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net>

Fig. Ruta metabólica de las purinas.

### Estructura química de las purinas

Las purinas son bases nitrogenadas, es decir, compuestos orgánicos heterocíclicos aromáticos. Su estructura química está formada por 2 anillos fusionados, uno de 6 átomos y el otro de 5. En total, estos anillos presentan 4 nitrógenos, 3 son básicos y el otro no lo es. Son insolubles en agua a pH fisiológico. Todas las bases nitrogenadas son bases débiles (ionizables a pH 9-10), aunque los grupos ceto (=O) pueden tautomerizar a enol (-OH) y conferirles cierta acidez. La adenina es la más básica de todas, y el ácido úrico tiene carácter ácido debido a los 3 grupos ceto. A 260 nm todas las bases absorben luz ultravioleta (UV), las longitudes de onda máxima varían desde 259 nm (guanina) hasta 276 nm (citosina).<sup>7-9</sup>

Dos de las bases de los ácidos nucleicos, adenina (6-aminopurina) y guanina (2-amino-6-oxo-purina), son derivados de una purina. En el ADN, estas bases se unen con sus pirimidinas complementarias, la timina (2,4-dioxi-5-metilpirimidina) y la citosina (2-oxi-4-aminopirimidina), a través de enlaces de hidrógeno: A=T y G idéntico a C. En el ácido

ribonucleico (ARN), la complementaria de la adenina es el uracilo (2,4-dioxipirimidina), en vez de la timina: A=U y G idéntico a C.

### **EIM de las purinas**

Se han descrito, hasta la fecha, 27 defectos en el metabolismo de las purinas y pirimidinas, con una gran variedad de sintomatologías, que van, desde inmunodeficiencias, hasta trastornos neurológicos, anemia, retraso del crecimiento, artritis, e incluso, cáncer. En el metabolismo purínico de los mamíferos, el ácido úrico es el producto final de la biosíntesis *de novo*, recuperación y degradación de las purinas (Fig.). Las concentraciones de ácido úrico en el plasma y la orina, fuera de los intervalos de referencia, pueden orientar hacia defectos en el metabolismo purínico.<sup>1-6,10-14</sup>

En la mayoría de los defectos del metabolismo de las purinas el patrón de herencia es autosómico recesivo, por lo que afecta clínicamente a los individuos homocigóticos, aunque hay algunos defectos en los que la herencia es ligada al cromosoma x y autosómica dominante.<sup>1-6,10-12</sup> El diagnóstico de los EIM de las purinas es muy difícil porque generalmente las manifestaciones clínicas comprometen muchas especialidades médicas y sistemas (neurológico, inmunológico, hematológico, renal y otros), existen numerosas variantes de la enfermedad, así como falta de pensamiento clínico en algunos de los casos debido a la no disponibilidad de experiencia necesaria y de técnicas de laboratorio rápidas.<sup>6,10,11,13,14</sup>

Estos EIM comprenden un grupo de desórdenes con un considerable impacto clínico. La amplia variabilidad de las manifestaciones clínicas permite afirmar que la búsqueda de estos desórdenes no puede restringirse a un grupo pequeño de pacientes bien definidos. Además, la pesquisa de perfiles anormales para las purinas debe realizarse en cada individuo que presente los síntomas siguientes: problema renal de origen desconocido, retardo mental con manifestaciones neurológicas, retardo del crecimiento, infecciones recurrentes, automutilación, inmunodeficiencias de origen desconocido, anemia hemolítica inexplicable, artritis gotosa, reacciones adversas a fármacos análogos de las purinas, y factores de riesgo de historia familiar y consanguinidad.<sup>1-6,10-14</sup> El carácter inespecífico de los signos clínicos y la edad variable en que estas enfermedades comienzan a manifestarse, hacen que el análisis de las purinas constituya una parte esencial para la comprensión de un sistema que permita realizar la pesquisa selectiva de estos EIM. El uso cuidadoso de estos programas, inevitablemente, revelará los perfiles diagnósticos.

### **Ácido úrico**

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las nucleoproteínas o purinas (Fig.), que son constituyentes de los ácidos nucleicos ADN y ARN. Se forma a partir de la acción sobre ellas de otro producto llamado *xantina*, generado, a su vez, por la actividad de la enzima *xantina oxidasa (XO)*. Se sintetiza en el hígado, y los niveles en sangre dependen básicamente de la síntesis, del catabolismo endógeno de las purinas (contenidas en los tejidos y que pasan a la sangre cuando estas se descomponen), y de la ingesta de purinas exógenas (a través de la dieta). El ácido úrico se excreta, fundamentalmente, por los riñones a través de la orina.<sup>1-6,10-14</sup>

Si los niveles del ácido úrico son elevados, el médico debe descartar si hay un problema renal o verificar si se está produciendo la destrucción masiva de tejidos en el cuerpo, lo cual ocurre, por ejemplo, en pacientes con cáncer. Los niveles de ácido úrico normales son entre 2,4 y 6 mg/dL (161 y 403 µM) en las mujeres, y entre 3,4 y 7 mg/dL (228 y 470 µM) en los hombres. Estos valores pueden variar según el laboratorio.<sup>15</sup> Cuando el

nivel de ácido úrico es superior a 7 mg/dL (470  $\mu$ M), se habla de hiperuricemia. Su causa puede ser exógena, por la ingesta de alimentos particularmente ricos en nucleoproteínas, como carnes rojas, vísceras de animales, embutidos, mariscos, frutos secos, etc.; o endógena, debido a la alteración del metabolismo de las purinas, del cual el ácido úrico constituye el producto final.

Independientemente de cuál sea el origen de la hiperuricemia, es imprescindible controlarla y mantener los niveles de ácido úrico en niveles no perjudiciales para la salud, aunque, recientemente, se ha descrito efecto neuroprotector del ácido úrico. Según un estudio publicado en 2002 por el Instituto Clínico de Enfermedades del Sistema Nervioso del Hospital Clínico de Barcelona, se destaca que "el ácido úrico es un antioxidante natural, es decir, combate el exceso de radicales libres en el cerebro que tan perjudiciales son en casos de infarto cerebral". El aumento de un mg de ácido úrico por cada dL de plasma es capaz de mejorar en un 12 % el pronóstico del ictus.<sup>16,17</sup>

## Diagnóstico

### *Métodos cromatográficos*

El desarrollo de las técnicas de separación cromatográficas ha jugado un papel importante en el estudio, la investigación y en el progreso del diagnóstico de la mayoría de los EIM. Entre las técnicas más empleadas se encuentran: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) con detección UV y/o espectrometría de masa (MS); la cromatografía en capa delgada (TLC por sus siglas en inglés); y la cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa (GC-MS por sus siglas en inglés). La mayoría de los EIM de las purinas se diagnostican por HPLC con detección UV, debido a que estos compuestos y derivados presentan comportamiento hidrofílico y fuerte absorbancia. Además, este método analítico es de menor costo en relación con los métodos enzimáticos. La TLC y GC-MS tienen un uso limitado en el diagnóstico de estos defectos.<sup>3-6,10-14</sup>

### *Tipo de muestra*

El diagnóstico de laboratorio de la mayoría de los EIM de las purinas están basados en la presencia de concentraciones anormales de metabolitos en orina, plasma o eritrocitos. Se realiza, preferentemente, mediante el análisis de perfiles de excreción urinario. La orina es la muestra de elección para la pesquisa de estos defectos, porque todos los productos de desecho se acumulan en este fluido. La determinación de la relación ácido úrico/creatinina en orina, es el criterio principal para el diagnóstico.<sup>5,6,10-14</sup> Generalmente, las investigaciones de los EIM de las purinas comienzan con la cuantificación del ácido úrico en orina y suero, por ser este el producto final del metabolismo de las purinas en humanos, y porque puede alterarse no solo en los EIM de las purinas, sino también en otras enfermedades relacionadas y condiciones clínicas. Sin embargo, los datos e informaciones sobre los niveles anormales de ácido úrico son escasos en los reportes de la literatura, son controversiales, y tienden a confundir.<sup>4-6,10-14</sup>

### *Ventajas del diagnóstico*

El diagnóstico de los EIM de las purinas y otras condiciones patológicas relacionadas es vital, porque permite realizar el asesoramiento genético a las familias afectadas,<sup>4-6,10</sup> y en algunos de los casos, se puede ofrecer un tratamiento específico que puede disminuir, o incluso revertir, los síntomas clínicos. El diagnóstico pre-sintomático de los

---

EIM de las purinas es de particular importancia en el caso del consumo de algunos medicamentos que son análogos de las purinas, y que se emplean fundamentalmente en el tratamiento contra el cáncer hematológico, los tumores sólidos, las infecciones virales, las hematológicas, la artritis reumatoide y las enfermedades cardiovasculares. En algunos pacientes se ha descrito la agudización de las manifestaciones clínicas, o han ocurrido efectos adversos, después de la administración de estos medicamentos.<sup>4-6,10</sup> Se beneficiarán y se mejorarán los indicadores de de salud, disminuirá la mortalidad y morbilidad causada por estas enfermedades, se incrementará la calidad de vida de los pacientes, y se podrán realizar las acciones de salud, incluyendo las preventivas. De no diagnosticarse, estos desórdenes pueden devastar a los pacientes y a sus familiares, resultando en la muerte temprana o en la hospitalización del paciente por el resto de su vida.

### *Tratamiento*

Algunos EIM de las purinas no tienen una terapia establecida, y algunas están en fase de ensayo clínico. Dentro de las medidas empleadas, en algunos casos, se encuentra el uso del alopurinol o febuxostat (inhibidores XO), para disminuir la producción de productos poco solubles (xantina, 2,8-DHA, o ácido úrico), el empleo de fármacos uricosúricos (bloqueadores de absorción de uratos), como el probenecid y sulfipirazona, la ingestión de abundantes líquidos, la dieta con bajo contenido de purinas, y alcalinización de la orina, para prevenir la cristalización de esos compuestos.<sup>3-6,10,11,13-15</sup>

### **Alteración del ácido úrico**

A continuación se presentan algunas categorías en las que el ácido úrico y otros marcadores están alterados, enzima afectada, principales signos clínicos, herencia, y en algunos casos, el tratamiento.

*Hiperuricemia e hiperuricosuria:* esta categoría comprende dos grupos:

1. EIM de las purinas, donde la sobreproducción del ácido úrico se debe a alteración en la actividad de una enzima (tabla 1):

- Actividad enzimática elevada o deficiencia en las reacciones de síntesis de novo (Fig.).
- Deficiencia en la ruta de formación de inosina monofosfato (IMP) a partir de adenosina monofosfato (AMP) en el ciclo nucleótido purina.

El ácido úrico se sintetiza fundamentalmente en el hígado y circula relativamente libre de unión a proteínas, por lo tanto, todo el urato producido está disponible para la filtración en los glomérulos. El aumento de la excreción del ácido úrico en orina se produce por un incremento de los niveles en suero.<sup>18,19</sup>

2. El segundo grupo comprenden desórdenes hereditarios no EIM de las purinas, donde el ácido úrico está elevado en suero y en orina (tabla 2).

**Tabla 1.** Hiperuricemia e hiperuricosuria, EIM de las purinas

| Desorden                      | Enzima alterada                        | Signos clínicos   | Herencia                        | Marcadores orina                            | Marcadores suero   | Tratamiento   |
|-------------------------------|--|---|---------------------------------|---|--------------------|---|
| Síndrome de Lesch-Nyhan       | Deficiencia total HGPRT (EC 2.4.2.8)   | Coreoatetosis, cuadriplejía espástica, retraso mental, motor y del crecimiento, urolitiasis, fallo renal agudo, automutilación  | Ligada-X                        | · ácido úrico<br>· hipoxantina<br>· xantina | · o N* ácido úrico | Alopurinol, inhibidores del GABA, abundantes líquidos, dieta baja en purina                             |
| Síndrome de Kelley-Seegmiller | Deficiencia parcial HGPRT (EC 2.4.2.8) | Artritis gotosa, cristaluria, urolitiasis, síntomas neurológicos moderados o no   | Ligada-X                        | · ácido úrico<br>· hipoxantina<br>· xantina | · o N* ácido úrico | Alopurinol, inhibidores del GABA, abundantes líquidos, dieta baja en purina, alcalinización de la orina |
| Superactividad de PPRPS       | PPRPS (EC 2.7.6.1)                     | Gota, artritis gotosa, neuropatía o urolitiasis (adultos jóvenes), síntomas neurológicos en algunos pacientes. Hay 2 fenotipos:<br>- Inicio temprano o infantil: fallo severo en el neurodesarrollo, rasgos dismórficos y sordera sensorineural<br>- Inicio juvenil tardío o adulto: gota/urolitiasis sin síntomas neurológicos | Ligada-X                        | · ácido úrico<br>· hipoxantina              | · o N ácido úrico  | Alopurinol, abundantes líquidos, dieta baja purina, alcalinización de la orina                          |
| Deficiencia AMPDA             | AMPDA (EC 3.5.4.6)                     | Dolores o calambres musculares después del ejercicio, miopatía metabólica   | Autosómico recesivo o adquirida | · o N ácido úrico                           | · ácido úrico      | Evitar ejercicios fuertes, administración oral de ribosa  |

EIM: errores innatos en el metabolismo, HGPRT: hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, PPRPS: fosforribosilpirofosfato sintetasa, AMPDA: mioadenilato desaminasa, N: normal, GABA: ácido gamma aminobutírico, \* niños

**Tabla 2.** Hiperuricemia e hiperuricosuria, desórdenes hereditarios no EIM de las purinas

| Desorden  | Enzima alterada                                    | Signos clínicos  | Herencia                          | Marcadores orina  | Marcadores suero  |
|---|--|--|-----------------------------------|---|-------------------|
| Hiperuricemia asintomática                        | -  | Asintomática en la mayoría de las personas   | Múltiples determinantes genéticos | ↑ o N ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |
| Hiperuricemia primaria gota idiopática            | -  | Mínimos, ocurren 20-30 años después de hiperuricemia sostenida   | Múltiples determinantes genéticos | ↑ ácido úrico (10-15 % pacientes)<br>↑ hipoxantina<br>↑ xantina | ↑ o N ácido úrico |
| Intolerancia a la fructosa hereditaria            | Fructosa aldosa B, o fructosa 1,6 bifosfato aldosa | Vómitos e hipoglicemia severa, fallo hepático/renal, acidosis láctica, ictero, retraso del crecimiento   | Autosómico recesivo               | ↑ ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |
| Deficiencia hereditaria fructosa-1, 6-bifosfatasa | FBP  | Neonatos: apnea, hiperventilación, somnolencia, coma, hipoglicemia, cetosis, acidosis láctica;<br>Después, convulsiones, vómito, letargia  | Autosómico recesivo               | ↑ ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |
| Glucogenosis III (GSD III, enfermedad de Cori)    | Amilo α-1, 6-glucosidasa                           | Hepatomegalia, miopatías, hipoglicemia, retardo en el crecimiento, hiperlipidemia, debilidad muscular. Ejercicio: hiperamonemia  | Autosómico recesivo               | ↑ ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |
| Glucogenosis V (GSD V, enfermedad de McArdle)     | Miofosforilasa                                     | Ejercicio: fatiga, intolerancia, dolor, calambres, debilidad muscular, mioglobinuria, hiperamonemia  | Autosómico recesivo               | ↑ ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |
| Glucogenosis VII (GSD VII, enfermedad de Tauri)   | Fosfofructoquinasa                                 | Ejercicio: fatiga, intolerancia, dolor, calambres, debilidad muscular, anemia hemolítica, hiperuricemia severa   | Autosómico recesivo               | ↑ ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |
| Deficiencia MCAD                                  | MCAD   | Hipoglicemia hipocetósica. El ayuno prolongado es el disparador de los síntomas: vómito, coma, letargia, enfermedad hepática, convulsiones, hipotonía, apnea/paro respiratorio, retardo mental | Autosómico recesivo               | ↑ ácido úrico   | ↑ ácido úrico     |

EIM: errores innatos en el metabolismo, GSD: enfermedad almacenamiento glucógeno, FBP: fructosa-1, 6-bifosfatasa, MCAD: acetil CoA cadena media deshidrogenasa, N: normal

Además de los desórdenes reportados en las tablas 1 y 2, existen otras enfermedades, condiciones clínicas y situaciones en las que el ácido úrico está aumentado como resultado de alteración en la excreción renal, la dieta y el consumo de medicamentos que no se reportan en este trabajo.<sup>4-6,10,13,14</sup>

*Hipouricosuria e hipouricemia:* esta categoría comprende EIM de las purinas con producción disminuida del ácido úrico, debido a deficiencias enzimáticas en la ruta catabólica de las purinas (tabla 3).<sup>4-6,10,11,13,14</sup>

**Tabla 3.** Hipouricemia e hipouricosuria, EIM de las purinas

| Desorden   | Enzima alterada                | Signos clínicos   | Herencia                        | Marcadores orina  | Marcadores suero  | Tratamiento   |
|--|--------------------------------|---|---------------------------------|---|---|---|
| Deficiencia PNP  | PNP (EC 2.4.2.1)               | Disminución células T (inmunidad celular). Primeros años de vida: problemas inmunológicos, neurológicos (retraso mental y espasticidad muscular), alteraciones en el desarrollo, y riesgo de enfermedades autoinmunes | Autosómico recesivo             | ↓ o N* ácido úrico, excreción de sustratos de la enzima: ↑ inosina, guanosina y sus desoxiderivados | ↓ o N* ácido úrico, aumento de sustratos de la enzima: inosina, guanosina y desoxiderivados | BMT o PEG-ADA   |
| Xantineria clásica (tipo I)  | XOD (EC 1.2.3.2)               | Litiasis xantínica, insuficiencia renal aguda, infección tracto urinario, miopatía, artritis, artralgia, a veces retardo mental   | Autosómico recesivo o adquirida | ↑ xantina<br>hipoxantina<br>↓ ácido úrico   | ↓ ácido úrico   | Alopurinol, dieta baja en purina, abundantes líquidos, alcalinización de la orina (bicarbonato o citrato) |
| Xantineria clásica (tipo II)   | XDH<br>XOD<br>AOX              | Infección del tracto urinario, nefrolitiasis, litiasis xantínica, fallo renal agudo   | Autosómico recesivo             | ↑ xantina<br>hipoxantina<br>↓ ácido úrico   | ↓ ácido úrico   | Abundantes líquidos y dieta con baja purina   |
| Xantineria (tipo III)/neonatal grave: deficiencia cofactor molibdeno | XDH<br>AOX<br>SOD (EC 1.8.3.1) | Infección del tracto urinario, nefrolitiasis, litiasis xantínica, fallo renal agudo, alteraciones neurológicas debido a la falta de actividad de sulfito oxidasa. Fatal   | Autosómico recesivo             | ↓ o N* ácido úrico<br>hipoxantina   | ↓ o N* ácido úrico  | No establecido  |

EIM: errores innatos en el metabolismo, PNP: purina nucleósido fosforilasa, XDH: xantina deshidrogenasa, XOD: xantina oxidasa, AOX: aldehído oxidasa, SOD: sulfito oxidasa, N: normal, \* presentación tardía, BMT: trasplante médula ósea, PEG: polietilenglicol, ADA: adenosina desaminasa

*Hiperuricosuria e hipouricemia:* esta categoría comprende desórdenes hereditarios en el manejo renal del urato, que provocan incremento en el aclaramiento de urato (tabla 4). Existen diferentes tipos de hipouricemia renal de acuerdo con la naturaleza y lugar del defecto en el transporte. Hay 4 componentes en el manejo renal de uratos en humanos: filtración glomerular, reabsorción tubular proximal, secreción tubular y reabsorción tubular. Niveles de ácido úrico alterados se pueden encontrar, además, en otros desórdenes y condiciones que no se tratan en este trabajo.<sup>4-6,10,11,13,14</sup>

**Tabla 4.** Hiperuricosuria e hipouricemia, desórdenes hereditarios en el tratamiento renal de uratos

| Desorden                            | Signos clínicos   | Herencia            | Marcadores orina | Marcadores suero |
|-------------------------------------|---|---------------------|------------------|------------------|
| Hipouricemia renal hereditaria      | Algunos pacientes: urolitiasis, neuropatía ácido úrico, fallo renal agudo, hematuria al ejercicio | Autosómico recesivo | ↑ ácido úrico    | ↓ ácido úrico    |
| Otra hipouricemia renal hereditaria | Variables   | -                   | ↑ ácido úrico    | ↓ ácido úrico    |

**Hiporuricosuria e hiperuricemia:** esta categoría comprende desórdenes hereditarios con hiperuricemia asociada secundariamente, con disminución en la excreción del ácido úrico (tabla 5). Existen otras enfermedades, condiciones clínicas y situaciones como el resultado de la dieta y/o consumo de medicamentos que pueden presentar hiporuricosuria e hiperuricemia, que no se reportan en este trabajo.<sup>4-6,10,11,13,14</sup>

**Tabla 5.** Hiporuricosuria e hiperuricemia, desórdenes hereditarios con hiperuricemia asociada secundariamente por disminución del aclaramiento del ácido úrico

| Desorden   | Enzima alterada | Signos clínicos  | Herencia                          | Marcadores orina               | Marcadores suero  | Tratamiento   |
|--|-----------------|--|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------|---|
| Hiperuricemia primaria-gota idiopática                   | -               | Después de 20-30 años de hiperuricemia sostenida: frecuentes ataques de artritis inflamatoria aguda, formación de tofo, nefropatías por urato y ácido úrico, depósitos cristalinos, litiasis ácido úrico | Múltiples determinantes genéticos | ↓ ácido úrico (80 % pacientes) | ↑ o N ácido úrico | -   |
| Glucogenosis I (enfermedad de von Gierke, GSD I)         | G6P             | Neonatal: academia láctica, hipoglicemia; después: hiperuricemia, hepatomegalia, hipoglicemia, convulsiones, hiperlipidemia, plasma lechoso (triglicéridos), estatura baja, algunas veces cara muñeca    | Autosómico recesivo               | ↓ ácido úrico                  | ↑ ácido úrico     | -   |
| FJHN   | -               | Hiperuricemia y gota en etapa temprana en varios miembros familia. En mujeres y hombres jóvenes, y niños: HTA, gota, rápida insuficiencia renal progresiva, a veces litiasis renal y fallo renal         | Autosómico dominante              | ↓ ácido úrico                  | ↑ ácido úrico     | Alopurinol, abundantes líquidos, dieta baja en purina, alcalinización de la orina |
| Defectos hereditarios en la función glomerular o tubular | -               | Variables  | -                                 | ↓ ácido úrico                  | ↑ ácido úrico     | -   |

N: normal, GSD: enfermedad de almacenamiento del glucógeno, G6P: glucosa-6-fosfatasa, FJHN: nefropatía hiperuricémica juvenil familiar

**Normourisuria y normouricemia:** esta categoría comprende EIM de las purinas en los que los niveles de ácido úrico en suero y en orina son normales (tabla 6), pero sí están elevados otros marcadores.<sup>4-6,10,11,13,14</sup>

**Tabla 6.** Excreción normal de ácido úrico, EIM de las purinas

| Desorden         | Enzima alterada   | Signos clínicos   | Herencia            | Marcadores orina                         | Marcadores suero                     | Tratamiento   |
|------------------|-------------------|---|---------------------|--|--------------------------------------|---|
| Deficiencia APRT | APRT (EC 2.4.2.7) | Cristaluria y litiasis, 2,8-DHA, cólicos renales, hematuria, infecciones urinarias y disuria  | Autosómico recesivo | N ácido úrico<br>↑↑ 2,8-DHA<br>↑ adenina | N ácido úrico                        | Alopurinol, abundantes líquidos y dieta con baja purina |
| Deficiencia ADA* | ADA (EC 3.5.4.4)  | Linfopenia marcada, afecta desarrollo de células T, B y NK. Al nacimiento: vómitos, diarreas, candidiasis, infecciones recurrentes crónicas, y muerte temprana si no es tratada; después, alteraciones neurológicas | Autosómico recesivo | ↑ adenosina<br>↑ 2-desoxiadenosina       | ↑ adenosina<br>↑ 2-desoxiadenosina   | BMT, ERT con ADA conjugada con PEG                      |
| Deficiencia ADSL | ADSL (EC 4.3.2.2) | Síntomas neurológicos y fisiológicos: distintos grados de retraso psicomotor, hipotonía, epilepsia, alteraciones metabolismo cerebral glucosa   | Autosómico recesivo | N ácido úrico<br>↑ S-Ado<br>↑ SAICAR     | N ácido úrico<br>↑ S-Ado<br>↑ SAICAR | Suplemento oral adenina                                 |

EIM: errores innatos en el metabolismo, APRT: adenina fosforribosiltransferasa, ADA: adenosina desaminasa, 2,8-DHA: dihidroxiadenina, ADSL: adenilsuccinato liasa, SAICAR: N-succinil-5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido, S-Ado: desoxiadenosina, N: normal, \* ácido úrico en suero más bajo que rango control normal y en orina a veces elevado, BMT: trasplante médula ósea, ERT: terapia de reemplazo enzimática, PEG: polietilenglicol

## Misceláneas

A continuación se reportan algunos hallazgos de la literatura de algunas enfermedades/condiciones fisiológicas en las que el ácido úrico puede estar elevado o disminuido (tabla 7).<sup>4-6,10,11,13-15,20</sup>

**Tabla 7.** Algunas enfermedades o condiciones fisiológicas en las que el ácido úrico puede estar alterado

| Ejemplos                         | Comentarios   |
|----------------------------------|---|
| Preeclampsia, eclampsia          | ↑ suero*  |
| Asfixia perinatal                | Hipoxia induce producción de lactato, degradación del ATP a ácido úrico   |
| Hipoxia o isquemia cardiaca      | ↑ ácido úrico e hipoxantina   |
| Cirrosis alcohólica/abuso etanol | ↑ suero y ↓ orina   |
| Hipertriglicidemia               | Niveles más elevados en suero que los triglicéridos   |
| Frascos contaminados con orina   | ↑ ácido úrico   |
| Síndrome de Down                 | ↑ suero   |
| Autismo                          | 20-25 % pacientes presentan ácido úrico/creatinina elevado. El 51 % de los niños con autismo idiopático también |
| Alzheimer                        | ↑ suero y orina   |
| Muerte celular por cáncer        | ↑ suero   |
| Diabetes o acidosis              | ↑ suero   |
| Enfermedad renal                 | ↑ suero   |
| SIDA                             | Puede coexistir hipouricemia e hiponatremia en algunos pacientes  |

\* Clave para el diagnóstico, ATP: adenosina trifosfato

El consumo de algunos medicamentos puede modificar los niveles del ácido úrico en suero y orina (tabla 8). La ingestión de una dieta con alto contenido de alimentos ricos en purinas (carne, pescado, carne de caballo, mariscos, vísceras, col, judías, espárragos, setas, café, chocolate, té negro, bebidas con cafeína, bebidas alcohólicas [cerveza y vino]) aumentan los niveles de ácido úrico en orina y suero. El exceso de ejercicio físico y la intoxicación con plomo aumentan los niveles del ácido úrico; por lo tanto, estos factores son importantes a tener en cuenta al indicar la cuantificación del ácido úrico, y para el establecimiento del intervalo de referencia en una población. También es importante señalar que los niños menores de 2 años tienen un aclaramiento elevado, y por lo tanto, niveles normales en suero del ácido úrico, independientemente de que exista una sobreproducción de purinas.<sup>4-6,10,11,13-15,20</sup>

**Tabla 8.** Medicamentos que alteran los niveles del ácido úrico

| Ácido úrico | Medicamentos   |
|-------------|--|
| ↑ S y O     | Citotóxico, fructosa (iv), teofilina, cafeína, antibióticos, antivirales                                   |
| ↓ S y O     | Alopurinol o febuxostat  |
| ↑ S         | Diuréticos   |
| ↑ O         | Probenecid, vitamina B12, salicilatos*, ácido ascórbico, estrógenos, sulfipirazona, extracto pancreático** |
| ↓ O         | Salicilatos, ciclosporina, levodopa, wafarina, metoxiflurano, ethambutol, pirazinamida, ácido nicotínico   |

S: suero, O: orina, \* dosis bajas, \*\* dosis altas, con o sin hiperurice

## CONSIDERACIONES FINALES

La cuantificación del ácido úrico y otros marcadores en fluidos biológicos son fundamentales para el diagnóstico de EIM de las purinas. Variaciones de los niveles en orina y suero pueden constituir una herramienta efectiva para la pesquisa selectiva de algunos EIM de las purinas, de enfermedades relacionadas y condiciones patológicas. El CNGM dispone del equipamiento de HPLC con detección UV, método cromatográfico muy empleado en la cuantificación de algunos de los marcadores descritos en este trabajo. Por lo tanto, el montaje y validación de técnicas analíticas que permitan la cuantificación del ácido úrico y otros marcadores en fluidos biológicos, así como el establecimiento de intervalos de referencia de estos en la población cubana, constituyen una prioridad, pues permitirá realizar la interpretación correcta de niveles alterados de estos, y facilitará el diagnóstico bioquímico-genético de algunas de las enfermedades referidas en este trabajo. Además, la detección temprana de estos desórdenes o condiciones patológicas, sería beneficiosa para el paciente y sus familiares, porque permitiría realizar el tratamiento adecuado, de acuerdo con los avances en la ciencia y el asesoramiento genético oportuno.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II. Part 11. 8th. ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2513-663.
2. Rodríguez Segade S. Enfermedades del metabolismo de las purinas y las pirimidinas. En: González de Buitrago JM, Medina Jiménez JM, eds. Patología molecular. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p 139-58.
3. Fernandes J. Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment. Chapter 35. Disorder of nucleic acid and heme metabolism. Verlag Heidelberg, Germany: Springer; 2006. p. 432-44.

4. Simmonds HA, Duley JA, Davies PM. Analysis of purines and pyrimidines in blood, urine and others physiological fluids. In: Hommes FA, ed. Techiques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual. Chapter 25. New York: A John Wiley & Sons, Inc. Publication; 1991. p. 397-424.
5. Jurecka A. In born errors of purine and pyrimidine metabolism. Metabolic dissertation (PhD Thesis). J Inherit Metab Dis. 2009;32:247-63.
6. Simoni RE, Ferreira Gomes LNL, Scalco FB, Oliveira CPH, Aquino Meto FR, Costa de Oliveira ML. Uric acid changes in urine and plasma: an effective tool in screening for purine inborn errors of metabolism and other pathological conditions. J Inher Metab Dis. 2007;30:295-309.
7. Goldman L, Ausiello D. Cecil. Textbook of Medicine. 22nd ed. Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2004. p. 1277.
8. McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 21st ed. Part 3. Urine and other body fluids. Chapter 28. Basic examination of urine by Richard McPherson A and Ben-Ezra J. St. Louis: WB Saunders; 2006. p. 473-7.
9. Mkurina. Tema 2. Compuestos heterocíclicos de interés biológico. Clase 3; 2010 [homepage en internet] [citado 20 de febrero de 2011]. Disponible en: Biblioteca digital: bd.unsl.edu.ar
10. Tratado multidisciplinar sobre la actividad cerebral, los procesos mentales superiores y nuestro comportamiento [homepage en internet]. Nivel 4 Patologías y tratamiento. 2. Trastornos relacionados con los nucleótidos, 2.1. Alteraciones del metabolismo de las purinas por Prof. Isabel Carrero Ayusa. Madrid; 2011 [citado 20 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net>
11. Duran M, Dorland L, Meuleman EEE, Allers P, Berger R. Inherited defects of purine and pyrimidine metabolism: laboratory methods for diagnosis. J Inher Metab Dis. 1997;20:227-36.
12. OMIM ®, Online Mendelian Inheritance in Man ® [homepage en internet]. Johns Hopkins University. [citado 20 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
13. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Ferrando Monleón S. Litiasis purínicas infrecuentes: déficit de adenina fosforribosiltransferasa y xantínuria hereditaria. Med Clin (Barc). 2002;119:508-15.
14. Diogo L, Proenca T, García P, Oliveira C y Simmonds. Alteraciones hereditarias de purinas y pirimidinas. Estado de arte. Contribución para el diagnóstico. Acta Médica Portuguesa. 2004;17:67-9.
15. Hiperuricemia [homepage en internet]. Cleveland, Ohio; 2005 [citado 21 de febrero de 2011]. Disponible en: [http://www.chemocare.com/es/managing\\_es/hiperuricemia.asp](http://www.chemocare.com/es/managing_es/hiperuricemia.asp)
16. Amaro S. Ácido úrico: un neuroprotector en busca de un patrocinador. Instituto de Neurociencias [homepage en internet]. Hospital Clínico Barcelona; 2007 [citado 21 de febrero de 2011]. Disponible en: [http://www.ictussen.org/files\\_3/articulo\\_10.pdf](http://www.ictussen.org/files_3/articulo_10.pdf)

17. Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*. 2002; 33:1048-52.

18. Becker MA. Hyperuricemia and gout. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2513-35.

19. Terkeltaub R, Bushinski DA, Becker MM. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel anti hyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(Suppl 1):S4.

20. Farthing D, Sica D, Gehr T, Wilson B, Fakhry I, Larus T, et al. An HPLC method for determination of inosine and hypoxanthine in human plasma from healthy volunteers and patients presenting with potential acute cardiac ischemia. *J of Chrom B*. 2007; 854:158-64.

Recibido: 11 de noviembre de 2011.

Aprobado: 11 de noviembre de 2011.

*Jiovanna Contreras Roura*. Centro Nacional de Genética Médica (CNGM). Ave. 31 # 3 102, esquina 146, Cubanacán, municipio Playa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [jcontreras@cngen.sld.cu](mailto:jcontreras@cngen.sld.cu)