

Una aproximación histórica a la enfermedad gotosa

F. Mateos / A. Buño / T. Contreras

Introducción

El arte de curar ha tenido por sí solo más vicisitudes que todas las demás ciencias, divagando de opinión en opinión, de sistema en sistema y de moda en moda. Un claro ejemplo de esta afirmación es la gota. Hasta llegar al conocimiento actual de la enfermedad han debido de pasar más de veinte siglos, muchos de ellos de silencio absoluto en relación con progresos significativos avalados por la evidencia científica. Aunque en la enfermedad gotosa no todo está dilucidado, en los inicios del siglo XXI podemos afirmar que ahora poseemos una amplia gama de conocimientos en relación con su etiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

Los estudios relacionados con la incidencia de la enfermedad en la población general son tan numerosos como dispares y esto muy probablemente obedece a la confusión frecuente entre hiperuricemia y gota y a la falta de rigor en la aplicación de los criterios establecidos para su diagnóstico. Los datos epidemiológicos más relevantes indican que la prevalencia de la enfermedad gotosa se encuentra en torno a un 0.3-0.9% en la población adulta. No obstante, estudios recientes indican que la gota es la segunda causa de artritis inflamatoria, y la primera originada por depósito de cristales en las articulaciones. Además, en los países desarrollados, la prevalencia de la enfer-

medad gotosa ha aumentado considerablemente en los últimos veinte años lo que hace pensar que, los cambios dietéticos y del modo de vida así como el uso de fármacos hiperuricemiantes (acetilsalicilato en pequeñas dosis y diuréticos tales como la furosemida y tiazidas, entre otros) son y pueden ser en un futuro la causa principal de esta enfermedad (1, 2).

Hoy sabemos que la gota es una enfermedad metabólica producida por el depósito tisular de la sal sódica del ácido úrico que acontece cuando los fluidos corporales se encuentran sobresaturados de este compuesto que no es otro que el urato monosódico y que en la inmensa mayoría de los gotosos, la causa desencadenante es la existencia de hiperuricemia (nivel sérico de ácido úrico superior a 7.0 mg/dL en el hombre y 6 mg/dL en la mujer) (3). No obstante, desde el punto de vista bioquímico, deberá considerarse hiperuricemia la presencia de úrico en sangre superior a 7 mg/dL tanto en hombres como en mujeres. Esto es así, porque a esta concentración y en un medio como el medio interno humano con pH 7.4 la solubilidad del ácido úrico es muy escasa y tiende a su precipitación. (4) Conocemos también que el ácido úrico es el producto final del metabolismo de los nucleótidos purínicos en el hombre sano y que el pool de uratos se mantiene constante gracias al equilibrio dinámico existente

Palabras clave: Enfermedad gotosa. Podagra. Ácido úrico.

Fecha de recepción: Abril 2005.

Seminario Médico

Año 2005. Volumen 57. N.º 1. Págs. 31-42

entre su formación y excreción. El ácido úrico proviene de la síntesis de purinas *de novo*, de la reutilización de bases púricas, y del metabolismo de las purinas exógenas procedentes de la dieta y de purinas endógenas derivadas de la lisis celular. El ácido formado se elimina en su mayor parte por el riñón (2/3 del total eliminado) y por uricolisis intestinal (1/3). La concentración sérica de uratos no parece verse influenciada significativamente por variaciones en la uricolisis intestinal. Por ello se acepta que la excreción de ácido úrico por el riñón es el principal determinante de la uricemia en el ser humano (5, 6).

De acuerdo con el mecanismo de producción de la enfermedad, la gota se ha clasificado en dos grandes grupos: primaria y secundaria. En la forma primaria el incremento de los niveles séricos de ácido úrico puede deberse a hiperproducción endógena de uratos por alteración de los enzimas reguladores del metabolismo purínico o por un mecanismo todavía no esclarecido (idiotópica), o a la infraxcreción renal de ácido úrico. La forma secundaria puede obedecer a sobreproducción de origen exógeno (dieta) o asociada a enfermedades con incremento del recambio celular y, también a hipoxcreción renal secundaria a fármacos o a enfermedades renales. Existe un cajón de sastre que incluye una miscelánea de procesos patológicos que cursan con hiperuricemia y gota en las que el mecanismo fisiopatológico es en ocasiones mixto o no bien conocido (acidosis láctica/respiratoria, cetosis, gestosis e hipoparatiroidismo/hiperparatiroidismo) (5-7).

El manejo terapéutico de esta enfermedad ha constituido uno de los mayores logros de la farmacología moderna. El descubrimiento del allopurinol que inhibe la síntesis de ácido úrico, y la incorporación al arsenal terapéutico de agentes uricosúricos que promueven su excreción renal, han permitido el control de los niveles de ácido úrico en sangre y con ello los episodios de artritis gotosa, la formación de tofos, la nefropatía por uratos y la nefrolitiasis (8, 9)

Gota e historia

La palabra gota fue acuñada en el siglo XIII por Viellerhardouin. Procede del latín «gutta» en la creencia de que una causa extraña, un veneno quizás, que destilando gota a gota en la articulación era la responsable del desarrollo de la enfermedad. Pero ya existía otro término no exactamente sinónimo de gota: «podagra», que derivado de dos vocablos griegos: «podos» (pie) y «agreos» (agarrar) resumía el síntoma más común de la enfermedad: un dolor desgarrador en el dedo gordo del pie. (Siglo V A.C.) (10).

Extremadamente interesantes y valiosas resultan las menciones hechas en sus obras por Luciano de Samosata (120-190 d.C.) que sufrió la enfermedad. Eugenio Talbot fue el traductor de gran parte de sus obras en las que hace referencia a la enfermedad gotosa (10):

«Un humor espeso, mezclado con el jugo amarguísimo de la bilis, háceme pesada la respiración, cierra mis poros y alarga mi suplicio. Una peste abrazadora recorre mis entrañas y devora mis carnes en torbellinos de llamas, semejantes al cráter en erupción del Etna. Un dardo invisible desgarrar todos mis miembros. Los rayos de Júpiter no ejercen efectos más terribles; no es tanta la furia de las olas del mar; y los torbellinos de la tempestad son menos impetuosos. ¿Me habrá mordido el diente cruel del Cerbero? ¿Me corroe acaso la ponzoña de una víbora o el veneno de la túnica del Centauro?».

Y en otro apartado dice: *«Diosa amiga de las ligaduras, que gustas de la cama, que impides la marcha, que torturas los talones, que quemas los tobillos, que evitas rozar el suelo, que temes el pilón, que abrazas las rodillas durante el insomnio, que gozas en endurecer las articulaciones y doblas las rodillas; tu la gota».*

La gota ha sido llamada «rey de los males» y «mal de los reyes» por la relativa frecuencia con que afectó a personajes de la aristocracia (11). Sin duda, esta afirmación presenta un sesgo importante por cuanto

las crónicas se referían casi exclusivamente a personajes de alcurnia que además comían y bebían de otros manjares y cantidades que el pueblo llano, aunque probablemente tales costumbres eran unas de las causas principales de su muerte.

El primer gotoso del que se tiene referencias fue HIERÓN, tirano de Siracusa (478-467 a.C.). La descripción de su enfermedad la hizo PLUTARCO, nacido en Queronea (46-120), viajero incansable, estudioso en Historia, Filosofía, Literatura y Ciencias (10). En la ciencia médica nos dejó constancia de una complicación frecuente de la gota. El dijo refiriéndose al mal que Hierón sufría que: «*además padecía de arenillas renales*».

En la antigua Roma, numerosos personajes padecieron la enfermedad como el poeta latino Horacio y el emperador Augusto que sufrieron podagra entre otros.

Este mal de reyes fue especialmente frecuente en la corte de Francia: Carlos V, El Sabio (1364-1380) dado a la hagioterapia reinó en Francia durante 16 años. La crónica de Restrepo refiere que: «*Las deformidades articulares le impidieron firmar y le obligaron a trasladarse a todos los lugares en litera. Murió a los 43 años con los sufrimientos de la gota y a consecuencia de un mal de riñones*». Luis XI (1461-1483) hijo de Carlos VII y María de Anjou sufrió ataques de gota y fue también devoto de la hagioterapia. Hizo viajar desde Nápoles a San Antonio de Padua para que lo auxiliara antes de su muerte. Luis XII (1462-1515), llamado el Padre del Pueblo, sufrió del mal profundo de «*flujo de sangre, gota y hemorroides*». Enrique III (1551-1589) tercer hijo de Enrique II y Catalina de Médicis, sufrió gota y hemorroides. No murió de su enfermedad sino apuñalado por el fanático monje dominico, Jaques Clement. Enrique IV (1553-1610) se caracterizó por su aversión al baño, la glotonería y el ardor amoroso. En 1602 tuvo el primer ataque de podagra y un año más tarde litiasis urinaria. A pesar de ello, los cronistas refieren que su vida fue di-

chosa, pese al incómodo y desagradable humor que perturbó sus noches y contrarió sus placeres (10). Esta es la primera descripción de la vida placentera y feliz de los pacientes afectos de la enfermedad referendada recientemente por Pisetsky en un divertido artículo que recomendamos leer (12).

Luis XIII, El Justo (1601-1643) sufrió de gota desde 1629 aunque al parecer murió de tuberculosis. Luis XIV, El Rey Sol (1638-1715), desde niño demostró su insaciable apetito que extenuaba a sus nodrizas. Su médico personal, el Dr. Fagón, refiere que aún en su vejez comía cuatro platos de sopas, seguidos de un faisán entero, una perdiz, un plato de ensalada, carnero asado sazonado con ajo, dos trozos grandes de jamón, pasteles, fruta y confitura. Sufrió intensos ataques de gota y murió a la edad de 77 años después de que el Dr. Fagón hubiera de restringir su dieta, suprimir el champán, envolver sus pies y tobillos doloridos con paños calientes, administrarle purgantes e infusiones de quina y realizarle algunas sangrías para debilitar su temperamento pleórico.

Luis XVIII (1755-1824), a causa del sobrepeso, la gota y las varices se veía obligado a permanecer en un sillón y a ser transportado en él. Fue famosa su glotonería, para desayunar comía 15 y a veces 18 chuletas, amén de otros platos. Murió a causa de la diabetes, arteriosclerosis y gangrena. Sin duda, padeció del síndrome metabólico de la medicina actual.

En contraste con la profusa literatura en patología gotosa de la corte francesa, la parvedad en el comer y beber de los aristócratas ingleses apenas refiere cuatro monarcas que la padecieron: Carlos II (1630-1685) de quién se sabe que padeció gota y violentos espasmos renales que le causaban pérdida del habla y profundo sopor; Jorge IV (1762-1830), Guillermo IV (1765-1837) y Enrique VIII (10).

En la corte española cabe destacar a dos ilustres personajes:

Carlos V (1500-1558), Rey de España y Emperador del Sacro Imperio Romano; militar y políticamente un personaje excepcional a quien durante su agitado reinado de 42 años sus accesos gotosos le acompañaron en sus principales gestas. Tres años antes de su muerte, con apenas 55 años, el emperador se siente incapaz de seguir gobernando, probablemente a causa de la gota y abdica en su hijo legítimo Felipe II (10). El gran Emperador se traslada a Yuste donde recibe a sus súbditos, lleva una vida de completa austeridad y conoce a Jeromín. Merece la pena visitar este monasterio donde la parquedad de las estancias así como el color negro dominante en su decoración sobrecogen al visitante y probablemente reflejen el estado de ánimo de los últimos años de la vida del monarca. Una espléndida pintura de Eduardo Rosales (Presentación de D. Juan de Austria al Emperador Carlos V. Museo del Prado. Madrid) recoge la dignidad que le acompañó en Yuste. Enfermo con su pie gotoso descansando sobre un almohadón de terciopelo.

Felipe II (1527-1598) a quién su padre dejó de herencia, además de la gota, un imperio en el cual nunca se ponía el sol. Cuenta José Luis DE LA SERNA: *«La primera vez que Felipe II sintió un dolor en su mano derecha fue a mediados de abril de 1568. Las molestias le duraron varios días y la mano se le hinchó y enrojeció de una forma marcada. El calvario que le acompañaría el resto de sus días al que ya era el hombre más poderoso de la tierra acababa de empezar. Durante 30 años la gota atormentó al monarca y le destrozó buena parte de las articulaciones. El rey murió a los 71 años en un estado lamentable, víctima de una patología dolorosa y cruel con una rodilla hinchada y supurando, al menos cuatro fistulas en la mano derecha producto de otras tantas lesiones gotosas articulares, los pies en un pésimo estado y con una insuficiencia renal muy acusada»* (13).

Impedido por la gota, al igual que su padre, se trasladó al Monasterio de El Escorial donde murió el 13 de septiembre de 1598. Felipe II puede ser el único monarca inventor de la historia y la gota fue su musa. Durante los ataques de gota, vivía en un artilugio descrito como una especie de diván o litera con posibilidad de moverse en planos horizontal y vertical de siete pies de largo y dos y medio de ancho. El rey yacía, comía y dormía en él, vestido con una túnica ancha que no presionaba sus articulaciones artríticas. Más tarde este diván fue convertido en silla de manos en la que era transportado por varios hombres. Se le denominó «silla de la gota» que fue adoptada posteriormente por numerosos personajes ilustres.

Insignes personajes de la Iglesia padecieron la enfermedad: Gregorio El Grande (540-604) fundador de la Schola Catorum, Benedicto XIV (1740) y Pío VIII (1761-1830). Juan Calvino (1509-1564) teólogo y reformador protestante, que junto a Lutero fue el máximo promotor del conflicto religioso que vivió Europa, sufrió además de tuberculosis muchas otras dolencias según él mismo escribió dos meses antes de morir: *«Por más que el dolor de costado había calmado, los pulmones estaban tan llenos de flemas, que la respiración era difícil y corta. Tengo un cálculo en la vejiga. La úlcera en las venas hemorroidales me atormenta cruelmente. La gota me ha torturado durante tres días...»* (10).

Militares y políticos famosos padecieron el mal: Alejandro Farnese (1545-1592); Mauricio de Sajonia (1696-1750); Colbert (1619-1683); Príncipe de Conde (1621-1686). Benjamín Franklin (1706-1790) el estadista y científico que introdujo en América el cólecho, también padeció la gota y sobre él escribió Libingston su: *«Diálogo entre la gota y Benjamín Franklin a la media noche del 22 de octubre de 1780»* (14). La experiencia entre Franklin y la medicina en la atención a su dolencia no debió ser satisfactoria por cuanto entre sus famosas frases dedica a los médicos dos cu-

riosas reflexiones: «*Desconfía del médico joven y del barbero viejo*» y «*El mejor médico es el que conoce la inutilidad de la mayor parte de las medicinas*» (15).

Tampoco los médicos fueron respetados por esta enfermedad. Entre las citas históricas de famosos galenos gotosos cabe destacar a Thomas Sydenham (1624-1689) que sufrió el mal durante 34 años (10, 14).

¿Qué sabemos de las mujeres con gota a través de la Historia?

No existen muchas referencias históricas de mujeres célebres que padecieran gota. La explicación habrá de ser considerada contemplando los aforismos de Hipócrates que aluden a la escasa incidencia de la enfermedad en mujeres premenopáusicas, el silencio literario impuesto por la sociedad de épocas pretéritas en lo referente a las intimidades del género femenino y la creencia de que la mujer que padecía gota vulneraba los atributos femeninos de la parquedad en el comer, la bebida y el sexo. De hecho, un ataque de gota fue personificado en una mujer: la hermana perdida de Baco y como Venus la diosa del amor. En este sentido, parece que la versión más popular apunta a la seducción de la diosa Afrodita (Venus) por Dionisius (Baco) implicando con ello un poder sobrenatural representando un sacrificio ante el altar de la intemperancia y la sensualidad. De este modo las mujeres con gota eran consideradas como criaturas inmorales que habían perdido los mejores atributos inherentes a la condición femenina y por eso estaban condenadas a padecer una enfermedad de hombres (16).

A pesar de ello, hay referencias de mujeres de alcurnia que padecieron la enfermedad: la princesa Margarita de Parma, la reina Ana de Inglaterra y la princesa Augusta de Hannover. Sus biógrafos no relatan costumbres licenciosas ni excesos en la comida y bebida. No obstante padecieron la dolorosa enfermedad. Quizás el documento más relevante se refiere a la princesa Ana de

Inglaterra (1665-1714), hija de Jacobo II. Se dice que la gota, el reumatismo y la hidropesía la obligaron a desplazarse en un sillón desde que tenía 38 años de edad. El 31 de julio de 1714 entró en coma y murió al día siguiente por que «*la gota saltó al cerebro*» (10).

Hitos en el conocimiento de la enfermedad gotosa

La descripción de la enfermedad es extensa y prolija a lo largo de la Historia aunque en esta revisión recordaremos solo los hitos más sobresalientes en el conocimiento de la enfermedad gotosa.

HIPÓCRATES DE COS, el oráculo de la medicina (469-377 A.C.) se refiere a la gota en numerosos aforismos (17):

Sección VI: 49. «*Los ataques de gota, una vez calmada la inflamación, terminan dentro de 40 días*». Y otros tres muy interesantes por su relación con los conocimientos actuales y contrastados por el tiempo. Sección IV: 28, 29 y 30. «*Los eunucos no adolecen de gota ni se quedan calvos*». «*Las mujeres no adolecen de gota hasta que cesa la menstruación*». «*Los muchachos no adolecen de gota antes del uso de la venus*».

SÉNECA (4 a.C.-69 d.C.), el gran filósofo de Córdoba, describió por vez primera la naturaleza familiar de la gota a través de la observación de la frecuencia con la que la artritis gotosa se daba en núcleos familiares (10, 15).

GALENO (130-200 d.C.) describió los tofos y relacionó la enfermedad con los hábitos dietéticos expresando la influencia de los excesos en el comer y el beber (10). Incluso en una clara alusión al aforismo de Hipócrates afirma: «*Los mismos eunucos están afectados de podagra tantos son su glotonería y hábito de emborracharse*».

Diez siglos hubieron de pasar para que fuera acuñada la palabra gota y cuatro hasta que las descripciones históricas tuvieran consistencia científica.

Siglo XVII

El primer estudio científico de la gota se debe a Anthony VAN LEUWENHOEK un señor de negocios alemán, nacido en la ciudad de Delft que, en 1679 se fabricó un microscopio primitivo acoplado lentes convencionales e identificando unos cristales procedentes de un tofo. Aunque no pudo llegar a conocer la naturaleza de aquellos cristales, su descripción es apasionante y responde claramente a lo que hoy podemos observar cuando se analiza aspirado de líquido sinovial procedente de la articulación afectada de un paciente gotoso (10, 11, 15).

En 1683, SYDENHAM THOMAS (el Hipócrates inglés) hace una descripción perfecta de su propia enfermedad (7, 10): *«La víctima se acuesta y se duerme en buena salud. Alrededor de las dos de la madrugada se despierta con un fuerte dolor en el dedo gordo del pie; a veces en el talón, tobillo o empeine. El dolor es como una dislocación y aún parece como si le echaran agua fría sobre la zona afectada. A esto siguen escalofríos y temblores junto con algo de fiebre. El dolor, que al principio era moderado, se hace mas intenso. Con su intensidad aumentan los escalofríos y temblores ...La sensibilidad de la zona afectada es tan extrema y viva que no se puede soportar el peso de las sábanas ni el movimiento de una persona paseando por la habitación...»*.

Siglo XVIII

Casi un siglo después, en 1776, SCHEELE presentó en la Academia de Medicina de Estocolmo los resultados y demostración de la presencia de ácido úrico en los cálculos renales. Veintidós años más tarde (1798), WOLLASTON demostró que los cristales hallados en los tofos examinados por Leuwenhoek en 1697 eran de ácido úrico (18).

Siglo XIX

A principios del siglo XIX (1814) se encontró el primer remedio para combatir el ataque

agudo de la enfermedad gotosa. La colchicina es un componente del *Colchicum autumnale*, planta perenne de bonitos pétalos azules, muy parecida al azafrán y cuyo bulbo contiene este alcaloide venenoso que, a dosis adecuadas, combate el ataque de gota en su mayor agudeza. No obstante, y debido a la toxicidad de su administración no pudo ser prescrita con regularidad en los pacientes que sufrían el mal. Se le conoce con el nombre de azafrán bastardo o falso, crece en los campos españoles de La Rioja y, según las crónicas recientes que refieren las excursiones juveniles de Karold WOJTYLA, también en los campos cercanos a Cracovia.

En 1854, Alfhred GARROD postuló que en los pacientes con gota había un incremento de los niveles de ácido úrico en sangre. Mediante un método empírico y meramente cualitativo atisbó la presencia de hiperuricemia. Merece la pena transcribir su descripción: *«A partir del evaporado de 30 ml de suero previamente acidulado con acético, se hace pasar un hilo fino de una pieza de alemanisco no lavada y, si hay ácido úrico en cantidades apreciables, este se adhiere al hilo en forma de cristales»*. Se conoce a esta prueba de Laboratorio como «la prueba del hilo» (11, 15).

En 1896, unos meses más tarde de que Roentgen en unos pocos párrafos comunicara a la comunidad científica el descubrimiento de los Rayos X, HUBERT describió los primeros hallazgos radiológicos de la enfermedad gotosa (10, 11, 15).

En 1898, FISCHER dilucidó la estructura del anillo de las purinas demostrando que el ácido úrico era un compuesto purínico. El determinó no sólo la estructura del ácido úrico sino también la de la xantina, cafeína, teobromina y otros compuestos derivados todos de aquella base nitrogenada denominada purina. Sus investigaciones fueron galardonadas con la concesión del Nobel de Medicina en 1902.

En 1899, FRIEDWELLER reprodujo la artritis gotosa inyectando en una articulación cristales de urato (19). Este experimento

fue referido por BRILL J.M. y MCCARTY D.J. en la *Revista Ann. Inter. Med.* de 1964.

Siglo XX

El siglo XX podría denominarse «el siglo de oro de la gota». A lo largo de estos 100 años, los esfuerzos de numerosos investigadores han permitido esclarecer casi todos los secretos de la enfermedad.

En 1913, FOLIN y DENIS fueron capaces de desarrollar un método de laboratorio que permitió conocer que la concentración de ácido úrico en el plasma de los sujetos sanos variaba entre 0.7 y 3.7 mg por decilitro (5). En 1936, se demostró la eficacia de la colchicina en el tratamiento de la artritis gotosa aguda aunque aún hoy desconocemos su mecanismo de acción (5).

A la luz de la relación existente entre las concentraciones séricas de uratos y la prevalencia de la gota, TALBOT y cols., y GUTMAN y YU demostraron en 1950 la utilidad del probenecid como agente uricosúrico y su utilidad en la prevención de la aparición de recurrencias del ataque de gota (20, 21).

Pero el hallazgo más importante en el tratamiento de la enfermedad gotosa tuvo lugar trece años más tarde. En 1963, Gertrude ELLION y George HITCHINGS descubrieron que el allopurinol o mejor su metabolito activo el oxypurinol inhibían la síntesis de ácido úrico a través de su actuación sobre la enzima xantina-oxidasa. Su hallazgo fue en cierto modo casual por cuanto ellos buscaban un agente que potenciara la actuación de la 6-mercaptopurina (una sustancia que frenaba la reproducción de células tumorales en pacientes leucémicos) y redujera su toxicidad (22, 23).

Como sucede con los grandes hitos en la investigación, el descubrimiento de este fármaco por Gertrude ELLION y George HITCHINGS no sucedió de forma súbita. Su actividad investigadora en este campo se había iniciado en 1950. Sustentada en numerosas investigaciones pretéritas ajenas,

elaboraron su primera hipótesis: «Puesto que todas las células necesitan de ácidos nucleicos para su desarrollo, podría inhibirse el crecimiento y división celular mediante la adicción de antagonistas de las bases de los ácidos nucleicos». Tras numerosos estudios que les condujeron al descubrimiento de fármacos antitumorales, inmunosupresores, antiprotozoarios y antivirales, llegaron al descubrimiento del fármaco de oro para prevenir la artritis gotosa aguda y las complicaciones de la hiperuricemia mantenida, el allopurinol. Así pues, habían transcurrido trece años desde que dirigieron su inquietud investigadora a este apasionante campo. Sus trabajos en el campo de la terapéutica fueron reconocidos con la concesión del Premio Nobel de Medicina en 1988 (22).

En 1964, LESCH y NYHAN describen una nueva enfermedad familiar caracterizada por graves alteraciones neurológicas: retraso mental, coreoatetosis, espasticidad y una extraña tendencia a la automutilación. Los signos bioquímicos y clínicos que fueron descritos parecían derivados de la sobreproducción de ácido úrico: hiperuricemia e hiperuricosuria, urolitiasis, nefropatía úrica, gota tofácea y artritis gotosa (24). Tres años más tarde (1967), demuestran que el síndrome descrito con anterioridad se transmite ligado al cromosoma X. Las mujeres son portadoras y los varones padecen la enfermedad (25).

En 1967, las investigaciones de SEEGMILLER, ROSENBLON y KELLEY permitieron concluir que este síndrome se debía a una deficiencia completa del enzima hipoxantina guanina fosforibosil transferasa (HGPRT) (26). Este enzima, con el concurso del fosforibosilpirofosfato, es el responsable de la reutilización de las bases púricas hipoxantina y guanina para la síntesis de nucleótidos (GMP, IMP).

En 1969, KELLEY y SEEGMILLER comunicaron en la revista *Annals of Internal Medicine* que el defecto enzimático podía ser parcial en pacientes que, con características bioquímicas idénticas al síndrome de

LESCH y NYHAN (hiperuricemia e hiperuricosuria) y gota, podían no presentar alteraciones neurológicas o estas eran menores (27). En 1984 se diagnostica por primera vez en España la deficiencia parcial de HGPRT (síndrome de KELLEY y SEEGMILLER) (28). Se trataba de un paciente de catorce años que, sin síntomas previos ni antecedentes familiares relevantes, fue ingresado en fracaso renal agudo coincidente con un proceso infeccioso banal. Llamaba la atención la coexistencia de severa hiperuricemia e hiperuricosuria. Exámenes posteriores pusieron de manifiesto un ligero retraso mental. Fue este el primer diagnóstico del defecto enzimático parcial de HGPRT en nuestra Unidad. Desde entonces y hasta la actualidad, en el Hospital Universitario La Paz de Madrid hemos tenido la oportunidad de estudiar a 22 pacientes pertenecientes a 18 familias (29).

En 1970, Boyle y cols realizaron el primer diagnóstico prenatal de un feto varón que padecía el defecto total de HGPRT (30).

En 1970, el grupo del profesor BALCELLS-GORINA, de la Universidad de Salamanca, describe por vez primera en España el cuadro clínico de un varón afecto del defecto de la actividad enzimática HGPRT. El estudio enzimático bioquímico fue realizado años más tarde por NYHAN en la Universidad de San Diego (31). Se trataba de un paciente de Almodóvar del Campo, en la provincia de Ciudad Real, en cuya familia el defecto de la actividad enzimática era total y presentaba una gran penetrancia. En una mujer de esta familia portadora del defecto enzimático realizamos años más tarde nuestro primer diagnóstico prenatal.

En 1972, SPERLING demostró que la sobreactividad de losforibosil pirofosfato sintetasa (PRPPs) producía la aceleración de la síntesis púrica de novo con una gran elevación de los niveles de ácido úrico en sangre y orina; los pacientes padecían gota (32). Siete años más tarde (1979) BECKER y cols. localizaron el gen que codifica el enzima en el cromosoma X (33). El primer paciente diagnosticado en España (1987)

con sobreactividad de PRPPs era un adolescente de las Islas Canarias que padecía hiperuricemia, hiperuricosuria, gota tofácea y sordera neurosensorial. Su madre, portadora de la enfermedad, padecía hiperuricemia y gota (34).

En 1977, WALLACE y cols. definen los criterios diagnósticos de la enfermedad gotosa. Su autor estableció que, para realizar un diagnóstico de certeza, bastaba uno de los dos criterios mayores o al menos seis de los 12 criterios menores (35).

En 1980, las investigaciones de PAI y cols. permitieron conocer que el gen que codifica el enzima HGPRT se encuentra localizado en el locus 27 del brazo largo del cromosoma X. Este descubrimiento abrió un amplio campo en el diagnóstico de la enfermedad, detección de portadoras y diagnóstico prenatal (36).

En 1980, LEVINSON y SORENSEN ponen de manifiesto la existencia de cuatro componentes en el manejo excretor renal de uratos: filtración glomerular, reabsorción presecretora, secreción tubular y reabsorción postsecretora (37). En 1986, nuestro grupo demostró que en la inmensa mayoría de pacientes con gota primaria del adulto existe un defecto en la secreción tubular renal de uratos y que ésta es independiente de la carga de ácido úrico filtrada (38, 39).

En 1987, en dos pacientes que padecían xantineria hereditaria (defecto de la enzima xantino-oxidasa que remedia el efecto promovido por la administración de allopurinol) evidenciamos que los niveles plasmáticos de guanosina estaban incrementados lo que sugería un incremento de la vía de reutilización de la hipoxantina hacia guanosina y GMP (40).

Un año más tarde, 1988, supimos que el defecto excretor renal de uratos se extiende a sus inmediatos precursores la hipoxantina y xantina indicando que estas bases púricas comparten un sistema renal de transporte similar (41).

En 1990 se realizó en nuestro país el primer diagnóstico prenatal de un feto varón con ausencia total de actividad HGPRT. En rea-

lidad, aún no disponíamos de técnicas de biología molecular para su estudio. Se trataba de una chica de 24 años (sobrina del paciente descrito por BALCELLS GORINA y cols. en 1970) portadora del defecto enzimático en el que en su familia la enfermedad mostraba una gran penetrancia (30). En la semana 21 de gestación, en sangre del cordón umbilical evidenciamos un defecto total de actividad HGPRT y en el líquido amniótico un incremento desmesurado de ácido úrico, hipoxantina y xantina (42). El hallazgo inédito del incremento de oxipurinas en líquido amniótico abrió en aquellos años una nueva perspectiva para establecer el diagnóstico prenatal en mujeres portadoras del defecto de actividad del enzima HGPRT.

Ante los avances en el conocimiento de la enfermedad gotosa durante el siglo XX cabe preguntarse si las investigaciones han aportado nuevos conocimientos sobre la enfermedad gotosa en mujeres.

Ahora conocemos que la mayoría de las enfermedades reumáticas se caracterizan por una marcada predilección por el sexo femenino. Una excepción a esta afirmación es la enfermedad gotosa. En una serie de 250 pacientes gotosos que acudieron a nuestra Unidad sólo 16 eran mujeres, lo que representa un seis por ciento del total (43).

La explicación de la escasa incidencia de la gota en las mujeres parece determinada por sus niveles séricos fisiológicos de ácido úrico (16). Un estudio realizado por MIKELSEN y cols. en 1965 en la población de Tekunsem (EE.UU.) evidenció que durante la primera década de la vida la uricemia es semejante en niños y niñas. Cuando acontece la pubertad, los varones experimentan un incremento significativo que se mantiene relativamente estable a lo largo de la vida. Por el contrario, las mujeres mantienen los niveles de ácido úrico de su niñez hasta la quinta, sexta década de la vida en que se eleva hasta niveles semejantes a la de los varones y así se mantiene hasta la ancianidad (3). Este comportamiento parece

corroborar el aforismo de Hipócrates en relación con la ausencia de gota en mujeres en edad fértil.

Este estudio epidemiológico de Mikelsen y la observación de la escasa incidencia de gota en las mujeres jóvenes apuntaba hacia una relación entre la enfermedad y las hormonas sexuales. En 1973, NICHOLS y cols. realizaron un estudio en varones transexuales sometidos a terapia estrogénica para favorecer el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Observaron un descenso de la uricemia tras el tratamiento lo que les indujo a postular que los estrógenos podrían poseer un efecto uricosúrico (44). Esta teoría mantenida desde años fue cuestionada por nuestro grupo en 1986. Evaluamos la influencia del tratamiento estrogénico sobre la concentración sérica de uratos y excreción renal de ácido úrico en mujeres ooforectomizadas y en mujeres sanas en edad fértil. El tratamiento con estrógenos aumentó de forma significativa la concentración plasmática del principal estrógeno endógeno (17 beta estradiol) y la eliminación urinaria de estrógenos totales, pero no modificó la uricemia ni la excreción fraccionada de ácido úrico (45). Ello induce a pensar que los andrógenos podrían poseer un efecto hiperuricemiante bien por aumento en la producción de ácido úrico, por infraexcreción renal de uratos o por un mecanismo mixto.

Las revisiones efectuadas en relación las características clínicas de la gota en mujeres presentan peculiaridades que las diferencian de la de los varones. En nuestra experiencia, en las mujeres la edad de comienzo es más tardía que en los hombres, se asocia con más frecuencia a otras enfermedades, a la toma de diuréticos y la tasa de consumo de alcohol es inferior. La prevalencia de tofos es superior en las mujeres con gota y estos se localizan preferentemente en las manos (46).

Como comentaba al principio de esta revisión, a pesar de los avances experimentados en el último siglo, cuando nos encontramos

ante un paciente gotoso acuden a nuestra mente incógnitas aún no resueltas:

– ¿Por qué solo una minoría de pacientes con hiperuricemia padecen de gota?

– ¿Cuál es anomalía molecular dominante en la mayoría de los pacientes con gota primaria que promueven la sobreproducción de ácido úrico?

– ¿Cuáles son los factores dominantes en la formación de los tofos?

– ¿Cuál o cuáles son los mecanismos moleculares más importantes en la disfunción del manejo renal de la mayoría de pacientes con gota primaria del adulto?

– ¿Cuál es el mecanismo intrínseco de la acción beneficiosa en el tratamiento y profilaxis con colchicina?

– ¿Qué factores desencadenan y terminan de forma espontánea la mayoría de los ataques de gota?

Estas y otras relevantes cuestiones podrían ser las nuevas vías de investigación para desentrañar esa laguna en el conocimiento

de la enfermedad gotosa que aún permanece. La constancia, el deseo de ampliar los conocimientos del enfermar, la curiosidad científica y la capacidad para interpretar e interrelacionar la numerosa información de que hoy disponemos constituyen la fuerza principal para cumplir con el principal objetivo de la medicina: prevenir la enfermedad, sanar a los enfermos y aliviar su sufrimiento. El profesor D. Julio ORTIZ VÁZQUEZ decía:

«En Medicina, el progreso depende no sólo del descubrimiento de lo antes ignorado, sino también de la justa proyección de un hecho ya conocido pero no interpretado o de la ordenación racional de las verdades conocidas y dispersas sobre el esquema general del saber». ◀

Felicitas Mateos Antón, Antonio Buño Soto y Teresa Contreras Sanfeliciano, Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Referencias bibliográficas

1. COHEN, MG., and ENMERSON, BT.: «Gout». En: JHON, H.; KIPPEL, and PAUL A. DIEPPE, eds.: *Rheumatology*. Colchester. Mosby-Doym., 1995; 12-17.
2. <http://www.medlib.med.utah/Web/Pat>. Gout and hyperuricemia. American Family Physician.
3. MICKELSEN, WM.; DODGE, HJ., VALKENBERG, H.: «The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia». *Am. J. Med.*, 1965; 39:241-252.
4. WILCOX, WR.; KALEF, A., WEINBERGER, A., et al.: «The solubility of uric acid and monosodium urate». *Med. Biol. Eng.*, 1972; 10:522-532.
5. PALELLA, TD., FOX, HL.: «Acquire disorders of purine and pyrimidine metabolism». En: COHEN, RD.; LEWIS, B., ALBERTI, AGMM, eds.: *The Metabolic Basis of Acquire Diseases*. Londres. Bailliere Tindall, 1990; 921-961.
6. SORENSEN, LB., and LEVINSON, DJ.: «Origin and extrarenal elimination of uric acid in man». *Nephron.*, 1975; 14:7-20.
7. KELLEY, W., WORTMAN, RL.: «Gout and Hyperuricemia». En: KELLEY, WN., ed.: *Textbook of rheumatology*; 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1993; 1340-1341.
8. WALLACE, SL., SINGER, JZ.: «Therapy in gout». *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 1988; 14:441-457.
9. <http://www.medynet.com.elmedico/anla/tema15>.
10. <http://www.encolombia.com/medicina>.
11. <http://www.elmundo.es>.
12. <http://rheumatology.oupjournals.org>.
13. <http://www.stepanachwart.com/disease>.
14. FRASER, KJ.: «William Stukeley and the gout». *Med. His.*, 1992; 36:160-186.
15. <http://www.alemana.cl>
16. SIEGEL, LB.; HANNAK, BA., GALL, PE.: «Are you overlooking gout in women?». *Women's Health*, 1999; 2:616-630.
17. *Aforismos de Hipócrates*. Traducción al castellano. Publicaciones Controladas, S.A. Madrid.
18. <http://bmj.bmjournals.com>.
19. BRILL, JM., and MCCARTY, DJ.: «Studies on the nature of gouty tophi by Max Freundweiler. 1899. (an inflammatory response to injected sodium urate, 1899). An abridged translation, with comments». *Ann. Inter. Med.*, 1964.
20. TALBOT, JH.: «The clinical and metabolic effects of Benemid in patients with gout. *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1951; 64:279.
21. GUTMAN, AB., YU, TF.: «Benemid (p-di-n-propylsulfamyl-benzoic acid) as uricosuric agent in chronic gouty arthritis». *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1951; 64:279-288.
22. <http://nobelprize.org>.
23. ELLJON, G.: «The purine path to chemotherapy». *Nobel Lecture*, 1988. <http://www.nobelprize.org>.
24. LESCH, M., NYHAN, WL.: «A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function». *Am. J. Med.*, 1964; 36:561-570.
25. NYHAN et al.: «Genetics of a syndrome of mental retardation with hyperuricemia». *Pediat. Res.*, 1967; 1:5-13.
26. SEEGMILLER, JE.; ROSEMBLOOM, FL., KELLEY, WN.: «Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis». *Science*, 1967; 155:1.682-1.684.
27. KELLEY, WN.; GREENE, ML., ROSEMBLOOM, FL. et al.: «Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase in gout». *Ann. Inter. Med.*, 1969; 70:155-160.
28. PUIG, JG.; JIMÉNEZ, ML., MATEOS, E y cols.: «Déficit de hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT)». *Med. Clin. (Barc)* 1985; 85:300-301.
29. PUIG, JG.; TORRES, RJ.; MATEOS, FA., RAMOS, TH. et al.: «The spectrum of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency. Clinical experience based on 22 patients from 18 Spanish families» *Medicin. (Baltimore)* 2001; 80:102-112.
30. BOYLE, JA.; RAVIO, KO., ASTRIN, KH. et al.: «Lesch-Nyhan syndrome: preventative control by prenatal diagnosis». *Science*, 1970; 169:688-689.
31. Ballells-GORINA, A.; MORENO DE VEGA, V., FERNÁNDEZ J. y cols.: «Gota y encefalopatía congénitas por deficiencia parcial de HG-PRTasa». *Med. Clin. (Barc)* 1977; 55:427-434.
32. SPERLING, O. et al.: «Altered kinetic property of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate synthetase in excessive purine production». *Rev. Eur. Estud. Clin. Biol.*, 1972; 17:703-706.
33. BECKER, MA.; RAVIO, KO., BAKAY, B. et al.: «Variant human phosphoribosylpyrophosphate synthetase altered in regulatory and catalytic functions» *J. Clin. Invest.*, 1980; 65:109-120.
34. BECKER, M.; PUIG, J., MATEOS, E.: «Inherited Superactivity of Phosphoribosylpyrophosphate Synthetasa. Association of Uric Acid Overproduction and Sensorineural Deafness». *Am. J. Med.*, 1988; 85:383-389.
35. WALLACE, SL.; ROBINSON, H., MASI, AT. et al.: «Preliminary criteria for the clasification of de acute arthritis of primary gout». *Arthritis Rheum.*, 1977; 20:895-900.

36. PAI, GS.; SPRENKE, JA., DO, TT. et al.: «Localization of loci for hypoxanthine phosphoribosyltransferase and glucose-6-phosphate dehydrogenase and biochemical evidencia of non-random X-chromosome expresión from human X-autosomal translocation». *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1980; 77:2.810-2.813.
37. LEVINSON, DJ., and SORENSEN, LB.: «Isolated defect in postsecretory reabsorption of uric acid». *Ann. Rheum. Dis.*, 1980; 39:173-179.
38. PUIG, JG.; MATEOS, E; MUÑOZ, A. G. et al.: «Renal handling of uric acid in gout by means of the pyrazinamide and probenecid tests». *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1984; 165A:201-204
39. GARCÍA PUIG, J.; MATEOS ANTÓN, E; LÓPEZ JIMÉNEZ, M., CONTHE GUTIÉRREZ, P.: «Renal handling of uric acid in gout: Impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels». *Metabolism.*, 1985; 35:1.147-1.158.
40. MATEOS, FA., GARCÍA PUIG, J. et al.: «Hereditary xanthinuria. Evidence for enhanced hypoxanthine salvage». *J. Clin. Invest.*, 1987; 79:847-852.
41. GARCÍA PUIG, J., MATEOS ANTÓN, E et al.: «Renal Excretion of Hypoxanthine and Xanthine in Primary Gout». *Am. J. Med.*, 1988; 85:533-537.
42. MATEOS, FA.; PUIG, JG., RAMOS, T.: «Prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan syndrome by purine analysis of amniotic fluid and cordocentesis». *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1991; 309B:45-50.
43. PUIG, J.; MICHÁN, A.; LÓPEZ, M. y MATEOS, E.: «La gota en mujeres». *Dolor & Inflamación*, 1990; 4:163-173.
44. NICHOL, A.; SNAITH, NL., SCOTT, JT.: «Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid». *Br. J. Med.*, 1973; 1:449-451.
45. MATEOS, E., PUIG, J. et al.: «Sex differences in uric acid metabolism in adults: Evidence for a lack of influence of estradiol-17 beta on the renal handling of urate». *Metabolism.*, 1986; 35:343-348.
46. PUIG et al.: «Female Gout. Clinical Spectrum and Uric Acid Metabolism». *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151:726-732.