

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**ALTERACIONES DE LA URICEMIA Y URICOSURIA
INDUCIDAS POR PIRAZINAMIDA**

Estudio prospectivo-descriptivo en pacientes con
Tuberculosis, en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente,
del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.

Guatemala,

TESIS

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

POR

ESTEBAN NATANAEL BERBERIAN SAINT

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

BIBLIOTECA CENTRAL-USAC

DEPOSITO LEGA'

PROHIBIDO EL PRESTAMO EXTERNO

GUATEMALA, ABRIL DE 1993.

Biblioteca Central

DL
05
T(6599)



Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Sanatorio Antituberculoso "San Vicente"

Guatemala, C. A.

Hacia la Urbana Zona 7.
Ciel

Num. 042-93
Ref. MAPE/ocra

29 de marzo de 1,993.

Doctor
Raul Alcides Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente.

Por medio de la presente hago de su conocimiento que tuve a la vista el trabajo de tesis titulado: "ALTERACIONES DE LA UFICEMIA Y UFICOSURIA INDUCIDAS POR PIRAZINAMIDA EN EL SANATORIO ANTITUBERCULOSO SAN VICENTE", realizado por el Br. Esteban Natanael Berberian Sant, carnet No. 8613774.

En calidad de asesor emito dictamen favorable, luego de considerar que su contenido es satisfactorio.

Si más sobre el particular me suscribo de usted deferentemente,

Dr. Marco Antonio Pérez Escobar
Jefe del Departamento de Medicina
ASESOR.

Marco Antonio Pérez Escobar
Médico y Cirujano
Colegiado No. 4111

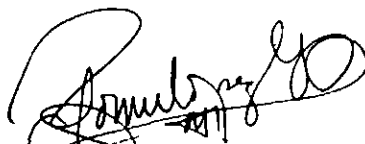
C.C.
Archivo.

Guatemala, 29 de marzo de 1,993

Doctor
Raúl Alcides Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente.

Por este medio certifico que el Informe Final del tema de investigación: "ALTERACIONES DE LA URICEMIA Y URICOSURIA INDUCIDAS POR PIRAZINAMIDA EN EL SANATORIO ANTITUBERCULOSO SAN VICENTE", realizado por el Br. Esteban Natanael Berberían Saint, con carnet 8613774, fue elaborado a mi entera satisfacción, y como Revisor de esta investigación apruebo el mismo, pues la misma reúne todos los requisitos para su publicación y divulgación.

Sin más sobre el particular me suscribo de usted atentamente,



Dr. José Rómulo López Gutiérrez

Dr. J. Rómulo López G.
Inscripción: Cardiólogo
Céd. No. 1187



Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Sanatorio Antituberculoso "San Vicente"

Guatemala, C. A.

Finca La Verónica Zona 1.
Tel.

Num. 025-93 _____
Ref. JAEV/sera. _____

29 de marzo de 1,993.

Doctor
Raul Alcides Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente.

Por este medio certifico que el Informe Final del tema de investigación: "ALTERACIONES DE LA URICEMIA Y URICOSURIA INDUCIDAS POR PIRAZINAMIDA EN EL SANATORIO ANTITUBERCULOSO SAN VICENTE", realizado por el Br. Esteban Natanael Berberia Saint, fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación y por el Jefe del Departamento de Medicina Interna del Sanatorio, y reúne todos los requisitos exigidos para su divulgación.

Si más sobre el particular me suscribo de usted deferentemente.

Dr. Juan Antonio Ferrero Ventura
Jefe del Departamento de Docencia e
Investigación.



C.C.
Archivo.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
Biblioteca Central

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA


Guatemala, 12 de abril de 1,993
DIF-045-93

Director Unidad de Tesis
Centro de Investigaciones de las Ciencias
de la Salud - Unidad de Tesis.

Se informa que el: BACHILLER: ESTEBAN NATANAEL
Título o diploma de diversificado, Nombre y apellidos
BERBERIAN SAINT Carnet No. 86-13774
completos

Ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"ALTERACIONES DE LA URICEMIA Y URICOSURIA INDUCIDAS POR PIRAZINAMIDA"

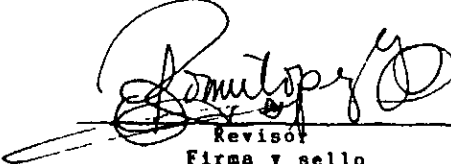
y cuyo autor, asesor(es) y revisor nos responsabilizamos de los
conceptos, metodología, confiabilidad y validez de los resultados,
pertinencia de las conclusiones y recomendaciones, así como la calidad
técnica y científica del mismo, por lo que firmamos conformes:



Asesor
Firma y sello personal
Manso Antonio Pérez E.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 4384



Firma del estudiante



Revisor
Firma y sello
Registro Personal 1625

Dr. J. Ricardo López C.
Internista - Cardiólogo
C.A. No. 1287

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE :

El Bachiller: ESTEBAN NATANAEL BERBERIAN SAINT

Carnet Universitario No. 86-13774

Previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en su Examen General Público ha presentado el Informe Final del trabajo de tesis titulado:
"ALTERACIONES DE LA URICEMIA Y URICOSURIA INDUCIDAS POR PIRAZINAMIDA"

Avalado por asesores y revisor, por lo que se emite la presente

ORDEN DE IMPRESION

Dr. Edgar R. De León Barillas
Por Unidad de Tesis

Dr. Raúl A. Castillo Rodas
Director del Centro de Investigaciones
de las Ciencias de la Salud

IMPRIMASE :



R. C.
Rafael Cabrera Franco
DECANO

INDICE

CAPITULO	CONTENIDO	PAGINAS
I.	INTRODUCCION	1
II.	DEFINICION DEL PROBLEMA	2
III.	JUSTIFICACION	3
IV.	OBJETIVOS	4
V.	REVISION BIBLIOGRAFICA	
	A. El Acido Urico	5
	B. La Hiperuricemia	10
	C. La Hipouricemia	16
	D. La Gota	17
	E. Nefropatía e Hiperuricemia	19
	F. La Pirazinamida	20
	G. Drogas Uricosúricas	27
VI.	METODOLOGIA	28
	A. Tipo de Estudio	28
	B. Tipo de Muestra	28
	C. Variables	28
	D. Criterios de Inclusión y Exclusión	29
	E. Hipótesis	29
	F. Recursos	29
	G. Aspectos éticos de la Investigación	30
	H. Plan para la recolección de datos	30
VII.	EJECUCION DE LA INVESTIGACION	32
VIII.	PRESENTACION DE RESULTADOS	34
IX.	ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS	45
X.	CONCLUSIONES	48
XI.	RECOMENDACIONES	49
XII.	RESUMEN	50
XIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	51
XIV.	ANEXOS	55

L INTRODUCCION

Mucho se ha discutido y escrito sobre los efectos secundarios de los diferentes fármacos utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades. Algunos de estos efectos han sido determinados como hallazgos clínicos o bioquímicos sin importancia alguna, mientras que otros tienen mucha importancia por la repercusión que puedan tener sobre la enfermedad que padece el paciente o sobre otros sistemas u órganos previamente sanos.

Tal es el caso de la tuberculosis y el tratamiento de los pacientes tuberculosos con pirazinamida. La tuberculosis es aún en muchos países en vías de desarrollo, una enfermedad que requiere atención por parte de estrategias de salud pública. Una parte importante de estas estrategias es la prevención por medio de la educación y la inmunización activa con BCG, y otra parte igualmente importante es el tratamiento de todos los casos detectados. Como parte de casi todo esquema de tratamiento para la tuberculosis se utiliza la pirazinamida, por su efecto bactericida sobre el bacilo tuberculoso. (7)

Se ha comprobado por diversos estudios en animales y el hombre, que la pirazinamida provoca alteraciones en los niveles de ácido úrico en plasma y orina, con su elevación en plasma y el decremento de su excreción urinaria. (2,5,13)

El presente estudio describe los cambios de concentración de ácido úrico en suero y orina de 25 pacientes hospitalizados en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente con diagnóstico de tuberculosis, y compara resultados con estudios similares realizados en otros países. El estudio cubre el período del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992, y se llevó a cabo en el mencionado sanatorio en la ciudad capital de Guatemala.

El trabajo fue asesorado por el Doctor Marco Antonio Pérez y revisado por el Doctor José Rómulo López.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La pirazinamida es un fármaco frecuentemente utilizado en el tratamiento de la tuberculosis, y su uso se encuentra tan difundido como la prevalencia de la tuberculosis diagnosticada en una población. Actualmente, forma parte de un esquema de tratamiento acortado para la tuberculosis, la cual tiene una duración de 6 meses. Los fármacos administrados son isoniacida, rifampicina y pirazinamida, y la pirazinamida desempeña un papel importante durante los primeros dos meses de este esquema acortado, recibiendo los pacientes únicamente isoniacida y rifampicina durante los cuatro meses restantes.(3,7)

En una población como la guatemalteca, la tuberculosis es aún una enfermedad que amerita atención por su persistencia a pesar de las estrategias empleadas. La pirazinamida, utilizada en prácticamente la totalidad de los casos, induce cambios de los niveles séricos y urinarios de ácido úrico, reflejados en hiperuricemia e hipouricosuria. En algunos estudios, se han descrito casos de artritis gotosa aguda durante el tratamiento con este fármaco.(5,13)

En nuestro medio, como en otros países donde se han realizado estudios similares en tuberculosos, existe el uso frecuente de este medicamento pero nunca se ha realizado una evaluación de las repercusiones bioquímicas y/o clínicas en estos pacientes. La correlación entre dosis de pirazinamida con hiperuricemia, y correlación con manifestaciones clínicas sugestivas de gota aguda es un fenómeno no descrito en Guatemala, lo cual podría estar ocultando información que debiera tomarse en cuenta en la utilización de la pirazinamida en nuestro medio.

III. JUSTIFICACION

En Guatemala, a diferencia de otros países en los cuales se han alcanzado niveles de salud más altos, la tuberculosis es una enfermedad con una prevalencia muy alta en nuestro medio. La morbilidad en Guatemala por tuberculosis en 1988, fue de 26.02 por 100,000 habitantes; y la mortalidad fue de 9.61 por 100,000 habitantes el mismo año. Estrategias para su prevención han fracasado o su ejecución ha sido obstaculizado, y aún debe recurrirse al tratamiento de casos con antibióticos, entre las cuales la pirazinamida es una de las más importantes. De ahí su uso extenso en esta clase de pacientes, y la exposición de estos pacientes a todos sus efectos, benéficos y dañinos.(3)

En otros países, como Brasil, se ha descrito la artritis gotosa aguda en pacientes en tratamiento con este medicamento, lo cual ha llevado a algunos médicos a cuestionar el riesgo del uso de tal fármaco.(13)

El presente estudio se realizó por la importancia de la tuberculosis en nuestro medio, por el uso extenso de este fármaco en estos pacientes, y para corroborar o descartar el riesgo real que esto podría acarrear, considerando que es un antibiótico frecuentemente indicado en todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

IV. OBJETIVOS

Generales:

1. Cuantificar la modificación de la concentración de ácido úrico en suero de individuos antes y durante el tratamiento con pirazinamida.
2. Cuantificar la modificación de la excreción de ácido úrico por la orina de individuos antes y durante el tratamiento con pirazinamida.

Específicas:

1. Correlacionar la concentración de ácido úrico en suero y orina previo y durante la administración de pirazinamida.
2. Correlacionar cifras del ácido úrico en suero y orina con manifestaciones clínicas de artropatía gotosa.
3. Hacer correlación entre los pacientes que sufren alteración del ácido úrico sérico y urinario con el total de pacientes estudiados.
4. Hacer correlación de los pacientes que presentan con cuadro de artropatía gotosa, con aquellos que sufren alteraciones de los niveles de ácido úrico en suero y orina.
5. Correlacionar las alteraciones séricas y urinarias de ácido úrico con la dosis de pirazinamida administrada por kilogramo de peso del paciente.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. EL ACIDO URICO:

1. Metabolismo:

El ácido úrico es un producto final del catabolismo de las purinas en el organismo del hombre. Las principales bases purínicas involucradas son la hipoxantina, adenina y guanina. Estas sufren oxidación a nivel hepático, progresando a la formación del ácido úrico. El intermediario central de la vía es la hipoxantina (que se forma a partir de adenina, guanina o inosina) que se oxida a xantina, y luego a urato mediante reacciones catalizadas por la xantina oxidasa.(13,15,19,25)

Las bases purínicas que dan lugar al final a la formación de ácido úrico, pueden ser de origen endógeno (recambio celular) o exógeno (provenientes de la proteína de la dieta).(25)

Los procesos metabólicos que llevan a la formación del ácido úrico por la degradación de purinas es regulada de una manera compleja, pero la concentración intracelular de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP) parece ser el mayor determinante de la velocidad de síntesis de ácido úrico en el hombre. Usualmente, se ha observado que la producción de ácido úrico en el hombre fluctúa paralelamente con la fluctuación de los niveles intracelulares de PRPP.(19)

Las principales vías de su eliminación son renal (70%) e intestinal (30%). Se acepta que el ácido úrico es filtrado en su totalidad por el glomérulo, y casi enteramente reabsorbido. La cantidad eliminada corresponde aproximadamente del 10 a 20% de lo filtrado, siendo consideradas cifras normales de 300 a 600 mg/día en orina. (La secreción renal del ácido úrico se describe en detalle más adelante).(13,25)

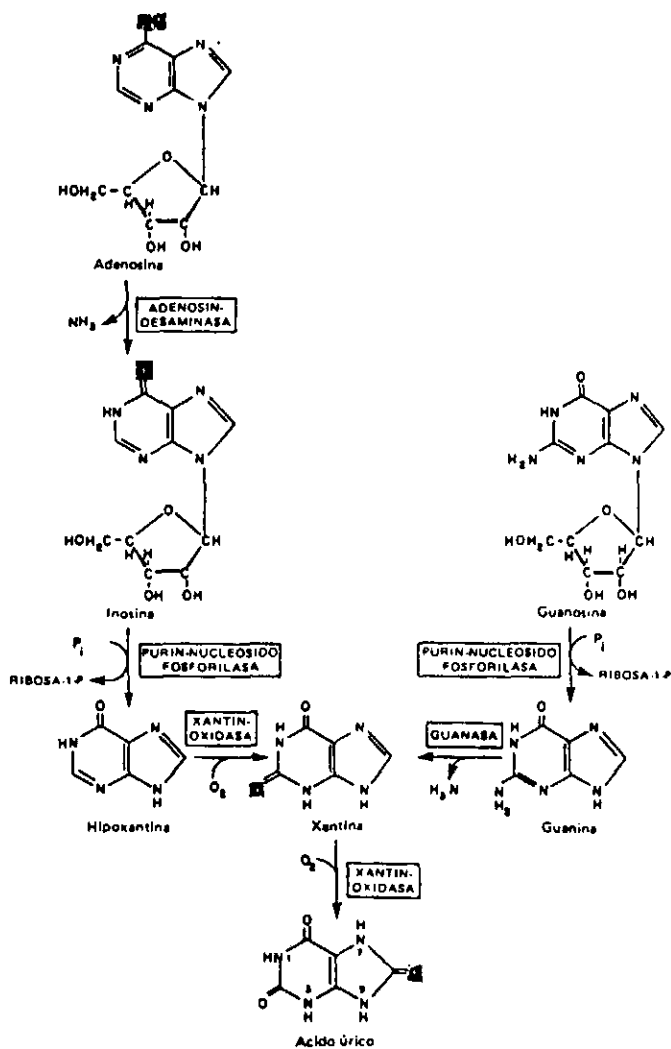


Figura N.º 1. Ciclo de Formación del Acido Úrico
 (Tomado de: Bioquímica de Harper, 10ª Ed.)

El hígado humano sintetiza alrededor de 800 mg de urato por día, pero aparece una mucho menor cantidad en la orina. Esto se debe al hecho que en los microorganismos del intestino humano se encuentran las enzimas necesarias para la conversión de urato en urea. Del 20 al 50% del urato sintetizado por el hígado llega al intestino (en jugo gástrico y bilis) y es degradada por las bacterias. Por lo tanto, la concentración del ácido úrico en los líquidos corporales estará determinado por un equilibrio entre las tasas de producción y eliminación.(15,25)

2. Características Físicas y Químicas del Acido Úrico:

El ácido úrico se ve afectado por diferentes condicionantes como son el pH y la cantidad de agua (solvente) en el que se encuentra. El ácido úrico solo se encuentra en forma de ácido úrico y urato monosódico en los líquidos fisiológicos. La forma predominante del ácido úrico está determinada por el pH de su medio. Así, en un líquido cuyo pH sea inferior a 5.75 (pK del ácido úrico) la forma predominante será el ácido úrico. A un pH de 5.75, las proporciones de ácido úrico y su sal monosódica se igualan. A un pH por arriba de 5.75, la forma predominante es el urato monosódico.(14,21)

El urato monosódico es poco soluble en los líquidos corporales y tiende a precipitarse en los tejidos cuando la concentración en el plasma excede 8 a 9 mg/dl. Se ha considerado como el límite de saturación del ácido úrico en plasma de 7 mg/dl a 37°C. Es al elevarse sobre este nivel que se produce una sobresaturación en sentido fisicoquímico. Al precipitarse lo hace en forma de cristales de urato monosódico monohidrato, que tienen la forma de vara o de aguja, con una longitud media de aproximadamente 10 micras. Poseen birrefringencia negativa y se observan mejor con luz polarizada.(6,25)

El ácido úrico es diecisiete veces menos soluble que el urato monosódico. A pH normal, el ácido úrico está en gran parte o totalmente en estado no dissociado (ácido úrico). El ácido úrico no ionizado es menos soluble cuanto más ácido es el pH. Así, la orina a pH de 5 se satura con uratos en concentración de 15 mg/dl. A pH 7, la orina logrará acomodar 150-200 mg de urato por dl. Concentraciones por arriba de este nivel implican sobresaturación y se forman cristales y cálculos. Hiperuricosuria, cuando se encuentra presente, incrementa la sobresaturación, y la orina puede ser sobresaturada excesivamente con ácido úrico (no dissociado) aún cuando la tasa de excreción diaria total sea normal.(14,19,21,25)

Se ha demostrado que ocurren variaciones del pH urinario en el transcurso del día. Ha sido observado un pH bajo por la noche y al inicio de la mañana. El pH aumenta de forma pronunciada durante la mañana para alcanzar niveles moderadamente ácidos durante la mayor parte del resto del día. (19)

3. El Acido Úrico y la Función Renal:

La excreción renal de ácido úrico depende de la filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular. El ácido úrico parece ser totalmente filtrado en el glomérulo.(19)

Aproximadamente el 90% del ácido úrico filtrado por el glomerulo es reabsorbido en el túbulo proximal. Estudios con membranas del borde en cepillo de otros animales que también tienen una reabsorción neta de urato como el perro y la rata, indican que el primer paso en la reabsorción es la captación de urato desde el líquido tubular por el mismo transportador que permite que el paraaminohipurato pase de la célula a la luz. Este transportador puede actuar como un intercambiador de aniones. Así, el urato en el líquido tubular puede intercambiarse con aniones orgánicos (lactato, p-amino-

hipurato, pirazinoato) o inorgánico: (OH^- , HCO_3^- , Cl^-) que se mueven en dirección opuesta.(7,18,19,24)

En la membrana basolateral, como también se ha demostrado en las ratas, el urato puede intercambiar con Cl^- , pero no con lactato o p-aminohipurato. En ambas membranas, el transporte de uratos es independiente del transporte de sodio. En el cerdo, el urato como el p-aminohipurato, son transportados en la membrana basolateral por un mecanismo de intercambio aniónico del cual el 2-oxoglutarato es sustrato.(18,24)

Se han propuesto varias explicaciones respecto al sitio anatómico en que ocurren la secreción y absorción de ácido úrico en el riñón. En varios animales estudiados (rata y perro), ocurren en el túbulo proximal principalmente. Se considera que se produce reabsorción de ácido úrico proximal y distal al sitio de secreción, permitiendo así la reabsorción de una parte del urato secretado. Bajo esta consideración, el urato que llega a la orina es la porción secretada que escapa a la reabsorción. Los procesos de secreción y reabsorción descritos se llevan a cabo simultáneamente, y coexisten tanto fisiológicamente como anatómicamente. El urato total encontrado en la orina es entonces el producto de la diferencia de estos procesos de secreción y reabsorción, siendo excretado la fracción secretada y no reabsorbida.(2,5)

Algunas modificaciones de los mecanismos renales para la excreción de urato pueden ocurrir bajo ciertas circunstancias tales como un aumento del volumen de líquido extracelular, hallazgo atribuido a cambios en la reabsorción de agua en el túbulo proximal. Se ha encontrado que la reabsorción de urato aumenta con el aumento en la reabsorción de agua. Además, se ha encontrado aumentada la excreción total de ácido úrico, cuando aumenta el flujo tubular renal, debido a una disminución en la reabsorción tubular distal del ácido úrico.(2)

B. LA HIPERURICEMIA

1. Definición de Hiperuricemia:

La confluencia de urato miscible en el cuerpo es reflejada por la concentración de urato de sodio en el suero. Cuando este valor excede la solubilidad del urato de sodio en el suero, existe hiperuricemia, y pueden precipitar cristales de urato de sodio.(14)

2. Epidemiología de la Hiperuricemia:

En la población general, los niveles de uricemia se distribuyen según una curva en forma de campana, que presenta asimetría hacia los valores más altos. La uricemia es una variable continua que representa el resultado de una herencia multifactorial modificada por elementos como la dieta, peso corporal, nivel de hemoglobina, clase social y estilo de vida.(19)

Dentro de los elementos hereditarios y ambientales que afectan los niveles séricos de ácido úrico se ha considerado como nivel normal, la media del urato sérico más dos desviaciones estándar en una población sana agrupada por sexo y edad. Estas variaciones normales pueden ser influenciadas por el sexo y la edad. Antes de la pubertad, en ambos sexos, los niveles séricos de ácido úrico se encuentran entre 3.5 y 4.0 mg/dl. Después de la pubertad, los niveles aumentan en el hombre mientras que en la mujer sufre pocos o ningún cambio, alcanzando una diferencia máxima de casi 1.5 mg/dl entre hombre y mujer alrededor de los 20 a 24 años. Los valores en el hombre alcanzan una meseta en la tercera década de la vida y se mantienen alrededor de 5.1 ± 1.0 mg/dl (se acepta hasta 7.0 mg/dl).

En las mujeres, los niveles se mantienen alrededor de 4.0 ± 1.0 mg/dl (se acepta hasta 6.0 mg/dl) hasta la menopausia, cuando aumentan para igualar los niveles del varón, quedando una diferencia de niveles séricos

de ácido úrico de menos de 0.5 mg/dl entre hombre y mujer.(13,16,19,25)

Las variaciones de los niveles séricos de ácido úrico inducidas por el sexo se han atribuido a una diferencia en el aclaramiento renal del urato influenciado por los niveles de estrógenos y andrógenos, atribuyéndole a las hormonas estrogénicas una capacidad uricosúrica, aunque estudios argumentan que los niveles plasmáticos del 17-beta-estradiol no ejercen influencia significativa sobre los niveles séricos de urato o sobre el manejo renal del urato.(16,17,19,25)

Se ha visto que la fracción excretada de ácido úrico (Fe_{ur}) en mujeres sanas en edad fértil es significativamente mayor ($9.8 \pm 1\%$) que la Fe_{ur} observada en hombres sanos de las mismas edades^{ur} ($7.3 \pm 0.8\%$). Reabsorción tubular post-secretoria de urato fue de $67.2 \pm 1.6\%$ de urato secretado en mujeres y $76.6 \pm 1.4\%$ en hombres.(17)

Como se puede observar, la uricosuria es mucho más variable que la uricemia, dada las múltiples influencias dietéticas. Sin embargo, se consideran valores normales de excreción renal de ácido úrico entre 300 y 600 mg/día (1.8 a 3.6 mmol/día).(13,25)

El riesgo de desarrollar hiperuricemia depende de la interacción compleja entre muchos factores que incluyen la herencia, edad, sexo, dieta y consumo de fármacos. La hiperuricemia se ha encontrado en 2 al 18% de la población. Solo una pequeña minoría de los hiperuricémicos desarrollan gota (de 0.13 a 0.37% de las poblaciones occidentales).(9,19,25)

La raza se ha incluido como un factor determinante en la causalidad de la hiperuricemia, ya que se ha observado en los individuos de raza blanca, negra, indios, orientales y otros grupos étnicos de Estados Unidos un valor sérico medio normal de ácido úrico que en varones es de aproximadamente 5 mg/dl. En estudios realizados en el pacífico sur se han encontrado poblaciones nativas con valores medios de hasta 7 mg/dl

o más, con una frecuencia correspondientemente alta de artritis gotosa, atribuible a variaciones dietéticas propias de la zona (elevada ingesta proteica).(19)

Se ha observado en individuos vegetarianos que los niveles plasmáticos de ácido úrico son significativamente menores que en el individuo con dieta común. Resultados sugieren que no tanto la baja ingesta de purinas, sino la baja ingesta calórica y alcohólica era responsable de los bajos niveles plasmáticos de ácido úrico en los vegetarianos.(11)

En Guatemala, para la estructura de consumo de alimentos, dada por la contribución porcentual de cada grupo de alimentos a la ingesta energética total diaria, los datos para 1965 y 1978, muestran que la más alta proporción de las calorías provenían de los cereales (69%). Esta proporción aumentó en 4% en un período de 12 años. El frijol proporcionó el 10% de energía y constituyó la principal fuente de proteína vegetal. Los nutrientes de origen animal contribuyeron con un 6% de la energía. Por definición, entonces, la dieta básica del guatemalteco está compuesta por una asociación cereal/leguminosa.(6)

Se ha podido demostrar que los niveles plasmáticos de ácido úrico se pueden correlacionar con el peso corporal relativo (índice de masa corporal).(11)

La artritis gotosa es una alteración predominante de la mediana edad y viejos (85 a 90% de pacientes) y su frecuencia aumenta en forma progresiva con la edad en varones. Es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente en hombres mayores de 40 años. La proporción global de varones a mujeres es de 7:1 en la mayor parte de las grandes series clínicas de pacientes gotosos.(16,19)

3. Etiología de la Hiperuricemia:

Entre las causas renales de hiperuricemia se incluyen la insuficiencia renal, intoxicación crónica de plomo,

utilización de ácido acetilsalicílico, pirazinamida, ácido nicotínico, etambutol, etanol y varios tipos de acidosis orgánica. Además se consideran como causantes a la clortalidona, citotóxicos, ácido etacrínico, fructosa endovenosa, furosemida, lactato, hiperalimentación parenteral y tiazídicos.(2,19,25)

4. Fisiopatología de la Hiperuricemia:

Teóricamente, la excreción renal alterada de ácido úrico que muestra la mayoría de los pacientes con gota, podría deberse a cualquiera de las siguientes:

1. Disminución de la filtración de ácido úrico
2. Reabsorción intensificada
3. Secreción disminuida

El fenómeno más frecuentemente observado es la combinación de más de uno de los anteriores.(19)

La concentración de ácido úrico en los líquidos corporales se determina por el equilibrio entre las velocidades de producción y eliminación de urato. El ácido úrico se forma por la oxidación de las bases púricas, que pueden originarse endógena o exógenamente.

Como origen endógeno se incluye el incremento de actividad celular que da por resultado un recambio incrementado asociado de ácidos nucleicos y por tanto hiperuricemia, hiperuricaciduria e incremento compensatorio en la velocidad de biosíntesis de purinas de novo.

El desarrollo de la hiperuricemia puede ser debido a una tasa de producción excesiva de ácido úrico, a una disminución de la excreción renal del ácido úrico o a una combinación de ambos.(19)

5. Clasificación de la Hiperuricemia:

La hiperuricemia y la gota pueden ser clasificadas

en primaria, secundaria o idiopática.

La hiperuricemia primaria son aquellos casos que parecen ser innatos, no secundarios a otro trastorno adquirido ni a una manifestación de un error congénito que conduce al inicio a una enfermedad no gotosa. Entre sus causas se encuentran el tipo de dieta (alta en proteínas, especialmente purinas), encontrándose una elevada incidencia de hiperuricemia en individuos con ingesta excesiva y crónica de comida. A pesar de estos hallazgos, se ha logrado un descenso no mayor de 2 mg/dl de los niveles séricos de ácido úrico en pacientes hiperuricémicos que siguen estrictamente una dieta baja en purinas. Se ha logrado documentar una correlación entre el sobrepeso y la gota, encontrando que un 50% de los gotosos pesan 15% o más, de su peso ideal, y un 75% aproximadamente padece de hipertrigliceridemia, posiblemente relacionado con la obesidad.

La ingesta de etanol puede tener efectos mucho más notables, por la influencia que tiene el metabolismo del etanol sobre el nivel de lactato en sangre, el cual a su vez interviene inhibiendo la secreción tubular de uratos (a niveles séricos de lactato por arriba de 20 a 25 mg/dl).

Por el contrario el ayuno puede producir hiperuricemia secundaria a elevaciones en los niveles plasmáticos de ácido acetoacético y beta-hidroxibutírico.

La hiperuricemia primaria por sobreproducción de ácido úrico, que abarca un 10% de los gotosos, tiene dos causas conocidas: La deficiencia de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HG-PRT), y actividad aumentada de la derivación de la hexosamonofosfato con la generación aumentada de ribosa-5-fosfato, del cual es sintetizado el 5-fosforribosil-fosfato. Estas causas se denominan el síndrome de Lesch-Nyhan y enfermedad de Von Gierke, respectivamente. No se conoce con certeza otra causa de hiperuricemia primaria por hiperproducción de ácido úrico. (12,14,19,20)

La hiperuricemia secundaria son aquellos casos que

se presentan como consecuencia de fármacos, como es el caso del uso de pirazinamida (que se discutirá más adelante), o en el curso de enfermedades tales como muchos trastornos mieloproliferativos y linfoproliferativos, mieloma múltiple, policitemia secundaria, anemia perniciosa, algunas hemoglobinopatías, talasemias, otras anemias hemolíticas, mononucleosis infecciosa, y algunos carcinomas pueden asociarse con incremento de actividad de la médula ósea, o del recambio celular en otros lugares. Frecuentemente, la hiperuricemia secundaria por incremento en la producción de ácido úrico, la causa radica en un incremento en el recambio de ácidos nucleicos.(19)

La hiperuricemia asintomática es la condición en la cual el nivel sérico de urato se encuentra elevado, pero no han sido detectados síntomas artríticos, tofos, o cálculos renales. Esta hiperuricemia, en hombres predispuestos, aparece en la pubertad, mientras que en las mujeres aparece en la menopausia. Deja de llamarse hiperuricemia asintomática al momento de sufrir el primer ataque de artritis gotosa o nefrolitiasis. En muchos casos la ausencia de gota en individuos hiperuricémicos se puede explicar por la falta de gravedad y persistencia de hiperuricemia (algunos fármacos y factores dietéticos podrían explicar una hiperuricemia transitoria). También se ha sugerido que altos niveles estrogénicos pueden tener un efecto protector sobre el desarrollo de la enfermedad. Así, se han observado bajos niveles de 17-beta-estradiol, FSH y LH en pacientes gotosos.(19,23,25)

La hiperuricemia asintomática va cobrando mayor importancia, a medida que crecen las sospechas de que puede generar disfunciones en los túbulos renales. Sin embargo, no se han encontrado pruebas de la necesidad de tratar este tipo de hiperuricemia.(19,25)

La hiperuricemia idiopática, como su nombre lo indica, se refiere a los casos con uricemia elevada, pero no hay gota, y no se puede dar una clasificación más precisa

ni encontrar su causa específica.(19)

Se pueden hacer subclasificaciones dentro de cada categoría principal basado en la identificación de la sobreproducción, excreción baja o ambas como responsables de hiperuricemia. Puede clasificarse como metabólica o renal. En el caso de los pacientes con hiperuricemia de tipo metabólico, la causa es una sobreproducción de ácido úrico. En la hiperuricemia renal, la causa es una disminución de la excreción renal de ácido úrico. Esta diferencia no siempre se define en una forma clara, y muchos pacientes demuestran participación de ambos mecanismos. Si tal fuera el caso, la clasificación dependería del mecanismo predominante.(19,25)

Los pacientes con hiperuricemia pueden ser clasificados según la cantidad de ácido úrico excretada en la orina. Del 80 al 90% excretan menos de 600 mg de ácido úrico por día; el resto excreta más debido a la síntesis excesiva de urato.(7)

C. LA HIPOURICEMIA:

Según estudios, se ha llegado a la conclusión de que el mecanismo más frecuentemente implicado en la hipouricemia es el de la pérdida renal de uratos, y que la hipouricemia se encuentra comunmente relacionada con la administración de drogas, como también puede ser un indicador de enfermedades sistémicas, particularmente procesos malignos.(1)

Las drogas más frecuentemente administradas a pacientes hipouricemicos según un estudio, fueron beta-lactámicos, salicilatos a elevadas dosis y carbamazepina. Entre los pacientes que no recibían fármacos se encontró el 27% de pacientes embarazadas, 13% con neoplasia, 4% con hepatopatía crónica y 2% con xanturia hereditaria. Entre 7 pacientes no tratados, 6 eran hiperexcretadores (ácido úrico sérico = 1.6 ± 0.3).

mg/dl; ácido úrico urinario = 802 ± 337 mg/día).(1)

D. LA GOTA

I. Fisiopatología de la Gota:

Un ataque de gota resulta de una reacción inflamatoria a los cristales de urato de sodio que se depositan en el tejido articular. Estos depósitos se forman en los tejidos blandos pero especialmente en la superficie y dentro del cartílago articular mismo, así como en la sinovial, bolsa sinovial, tendones y vainas tendinosas. Estos depósitos se denominan **tofos**.(14,19)

La fagocitosis de los cristales de ácido úrico por leucocitos polimorfonucleares, y el recubrimiento de los mismos cristales por proteínas plasmáticas (inmunoglobulinas), conduce a la quimiotaxis de más leucocitos. La IgG sobre los cristales favorece su fagocitosis por neutrófilos con receptores Fc en su superficie. Después de la fagocitosis ocurre desintegración de los leucocitos con liberación de enzimas citoplasmáticas y lisosómicas, a los cuales se atribuye la lesión de los tejidos blandos y cartílago. Los macrófagos y fibroblastos estimulados por los cristales de urato monosódico producen prostaglandinas y colagenasas, respectivamente, contribuyendo al proceso inflamatorio. La producción de lactato es elevada en los tejidos sinoviales y en los leucocitos asociados con el proceso inflamatorio. La disminución local del pH por la presencia del lactato promueve un mayor depósito de ácido úrico.(7,10,19)

La inflamación articular a menudo se desarrolla después de producirse una fluctuación rápida de los niveles séricos de ácido úrico. Una elevación rápida puede causar la precipitación de urato en un líquido sinovial ya saturado, o una caída brusca puede ocasionar disolución de la superficie de un tofo intraarticular

con la liberación de cristales no disueltos.(19,20)

Las probabilidades de presentarse la enfermedad gotosa, o la precipitación de uratos en distintas partes del cuerpo, sean articulaciones, riñones, etc. aumenta proporcionalmente con la uricemia y los pacientes con uricemia mayor de 9 mg/dl tienen grandes posibilidades de tener gota clínica.(19)

2. Diagnóstico de la Artritis Gotosa Aguda y Crónica:

Esta enfermedad, en contraste con otros tipos de artritis, se presenta con inicio brusco (y más frecuentemente nocturno) de dolor y edema articular que alcanzan su máximo en 24 horas. La articulación suele estar edematizada, exquisitamente dolorosa y sensible. Puede haber un grado considerable de engrosamiento periarticular y eritema. En la mayoría de los pacientes, los ataques recurrentes constituyen la primera manifestación de la enfermedad, y los ataques son típicamente monoarticulares, más frecuentemente en los miembros inferiores (primera articulación metatarsofalángica, y del tarso, rodillas y tobillos). En un 75% de los casos, el dedo gordo del pie es el primer sitio afectado. (19,22)

El volumen de líquido sinovial en la articulación edematizada suele ser grande (50 ml o más en la rodilla), con un recuento de células blancas elevado (a veces 15,000/mm³ o más), con predominio de leucocitos polimorfonucleares.(22)

Durante el intervalo entre ataques, el paciente con gota inicial no suele presentar ninguna anomalía clínica y se encuentra asintomático.

En el estadio tardío de la enfermedad, la erosión del cartílago articular y hueso subcondral puede conducir a una deformidad articular grave e incapacidad de su función, a consecuencia de larga evolución del proceso inflamatorio recurrente, denominándose entonces **artritis tofácea crónica**. Cuanto más alta sea la uricemia, la

aparición de tofos ocurre antes y en mayor extensión. Sería relativamente raro encontrar tofos en individuos con niveles séricos de ácido úrico menores de 8.5 mg/dl, si es el caso de hiperuricemia no tratada.(8,19,22)

E. NEFROPATIA E HIPERURICEMIA

La enfermedad renal a consecuencia de uricemia y uricosurias altas por períodos prolongados, se ha encontrado relacionado al depósito de cristales de ácido úrico en los riñones y sus sistemas colectores, pelvis renal, o ureter. El examen histológico del riñón del gotoso frecuentemente presenta con masas tofáceas en el intersticio de la médula renal. También es frecuente la nefrosclerosis y signos de enfermedad hipertensiva. Pacientes usualmente cursan con cuadro de fallo renal agudo (por afección bilateral. Generalmente, los pacientes con estas manifestaciones han cursado con uricemias del orden de 20 a 60 mg/dl. Pacientes con uricemia no tan elevada, pero sostenidas por largos períodos, pueden tener enfermedad renal caracterizada por proteinuria, disminución en la capacidad de concentración y, finalmente, alguna disminución en el aclaramiento de creatinina y azoemia. Es raro observar fallo renal en pacientes con hiperuricemia leve o moderada.(19,25,27)

La nefrolitiasis por ácido úrico es otra nefropatía que puede ser provocada por hiperuricosuria, disminución del volumen de orina, deficiencia en la producción del tampón amonio por el riñón, y otros estados en que la orina se conserva con pH ácido por períodos prolongados. En EUA los cálculos de ácido úrico representan aproximadamente 10% de los cálculos renales. Estos cálculos aparecen aproximadamente en 20% de los pacientes con gota (y 40% de aquellos con gota secundaria). Si un individuo es un hiperexcretor de ácido úrico (excreción de ácido úrico mayor de 1,200

mg/24 horas) existe un gran riesgo de desarrollar cálculos renales de ácido úrico.(19,26)

El ácido úrico se vuelve a la forma predominante una vez que la orina se acidifica a un pH menor que 5.75, lo que ocurre en el túbulo distal y conductos colectores del riñón. Si en el aparato urinario se forman cristales de este producto final del catabolismo de las purinas, ellos serán de urato de sodio en cualquier sitio proximal al sitio de acidificación de la orina, y de ácido úrico en cualquier sitio distal al lugar de acidificación. Por esta razón casi todos los cálculos del sistema colector son de ácido úrico. Esta precipitación podría ser prevenida por la alcalinización de la orina promoviendo la formación del urato de sodio, la forma más soluble de los uratos.(14)

F. LA PIRAZINAMIDA

1. Farmacología de la Pirazinamida:

La pirazinamida es la pirazina sintética análoga de la nicotinamida, y tiene actividad tuberculostática. La pirazinamida inhibe totalmente el crecimiento de bacilos tuberculosos dentro de los monocitos, a concentraciones de 12.5 microgramos/ml.(7)

La pirazinamida se absorbe rápidamente desde el tracto intestinal, y en cerca de 1-2 horas, alcanza concentraciones séricas máximas. La vida media en sangre varía entre 4 y 10 horas y su eliminación se da por filtración glomerular, en forma inalterada en un 4%, en forma de ácido pirazinoico en un 35%, siendo el resto en forma de metabolitos diversos (muchos de ellos desconocidos).(7,13)

El ácido pirazinoico, formado en una reacción de hidrólisis catalizada por la desaminopirazinamidasa, por acción de la xantino oxidasa es a su vez transformado por hidroxilación en ácido 5-hidroxipirazinoico, el prin-

cipal producto excretado.(7,13)

Entre sus efectos secundarios, la lesión hepática es la más común y más seria. Con una dosis de 3 gramos por día (dosis máxima) por vía oral, signos y síntomas de enfermedad hepática aparecen en alrededor del 15% de los pacientes, ictericia en 2 - 3% y hay casos raros de muerte por necrosis hepática. La elevación de la TGO (transaminasa glutámica oxalacética) y TGP (transaminasa glutámica pirúvica) son las primeras anomalías inducidas por la droga.(7)

Un efecto inhibitorio sobre la secreción de uratos en el túbulo renal proximal es inducido por el ácido pirazinoico, un metabolito de la pirazinamida, y se han registrado casos de gota a consecuencia de este fenómeno. Además de estos efectos hepáticos y renales, otros efectos indeseables observados con la pirazinamida son: artralgias, anorexia, náuseas y vómitos, disuria, malestar y fiebre.(7,13)

2. Mecanismos de Excreción de Acido Úrico alterados por Pirazinamida:

La pirazinamida y su metabolito activo, el ácido pirazinoico, son un potente inhibidor de la secreción tubular renal de ácido úrico en el hombre, causando una disminución de la eliminación renal de urato. Otras drogas, como el etambutol que es tuberculostático, posee este mismo efecto sobre la excreción del ácido úrico, pero en menor escala. (5,13)

Se han descrito teorías en base a experimentos que expliquen el mecanismo por el cual la pirazinamida induce una disminución en la fracción excretada de ácido úrico. La primera explicación que describe estos cambios se basa en que el pequeño movimiento secretor de urato es mediado por un mecanismo diferente a la que controla la secreción de paraaminohipurato. Este mecanismo se cree que es muy sensible a bajas dosis de ciertas drogas como salicilatos y pirazinamida. La

disminución en la excreción total de urato que sigue a la administración de estas drogas, se asume entonces que representa esencialmente supresión completa de secreción tubular renal de urato, teniendo prácticamente ningún efecto sobre su filtración glomerular o reabsorción a esas dosis.(2,7)

La segunda propuesta sugiere que la droga aniónica que retiene urato llega al líquido intracelular por un mecanismo independiente y promueve la reabsorción de urato a través del borde en cepillo por un intercambio aniónico.(7)

El ácido úrico es filtrado en su totalidad por el glomérulo, y reabsorbido en un 90% en el túbulo contorneado proximal. Posteriormente, sufre una combinación de reabsorción y secreción, excretándose normalmente al final un 10% del urato filtrado. El consenso es que la reabsorción ocurre proximal y distalmente a la secreción, reabsorbiendo así, no solo lo filtrado sino también parte de la porción secretada.(2,5,7,19)

La pirazinamida en dosis terapéuticas suprime en forma importante la secreción de ácido úrico. Bajo estas circunstancias, la disminución de la excreción de urato que sigue a la inhibición de la secreción de urato por la pirazinamida es una medida de la secreción de urato menos la porción de esta secreción que es reabsorbida. A menos que la reabsorción de urato secretado se encuentre inhibido, la administración de pirazinamida no provee una medida de la totalidad de urato secretado, y el ácido úrico encontrado en la orina podría ser aquel que escapa a la reabsorción.(2,5)

Experimentalmente, se ha inducido uricosuria máxima con drogas, inhibiendo posteriormente la secreción de urato con pequeñas dosis de pirazinamida. Se observó que disminuyó la excreción de urato por una cantidad que excedía por dos y cuatro veces el ácido úrico urinario total, confirmando la teoría de secreción y reabsorción de urato en una área coextensiva del túbulo renal.(2)

Otros estudios en animales, principalmente monos cebus y chimpancés, sugieren otros efectos de la pirazinamida sobre el transporte tubular del ácido úrico. En estas especies, los estudios sugieren que la pirazinamida no solo inhibe la secreción tubular de ácido úrico, sino que también puede incrementar la tasa de reabsorción de urato a nivel del túbulo renal. También se ha descrito una doble acción consistente de inhibición de secreción de urato con dosis bajas (normales: 3 gramos/día) e inhibición de la reabsorción de urato por dosis altas de pirazinamida han sido descritos.(2)

Por otro lado, se ha observado que la alcalinización de la orina limita el efecto de la pirazinamida mejorando el atrapamiento intratubular de urato filtrado y secretado en su forma iónica.(5)

3. Pirazinamida y los Niveles Séricos y Urinarios de Acido Urico:

A consecuencia de los mecanismos anteriormente discutidos y los trastornos que en ellos ocurren, se pueden observar cambios en los niveles séricos y urinarios de ácido úrico. Según observaciones realizadas de pacientes con pirazinamida por Nelson Morrone y col. la hiperuricemia que se produjo fue marcada, manteniéndose constante durante todo el tratamiento con pirazinamida. Solo 4 (10%) de los pacientes tuvieron una elevación del ácido úrico plasmático inferior al 50% sobre la cantidad inicial, de los cuales 3 pacientes tenían niveles elevados pre-tratamiento y uno tenía niveles de ácido úrico en el límite superior normal. 31 (77.5%) de los pacientes tuvieron aumentos del 75% sobre la cifra inicial, incluyendo a 21 pacientes, los cuales tuvieron un aumento superior al 100%.(13)

De los 40 pacientes del estudio anterior, solamente 2 tuvieron niveles plasmáticos de ácido úrico menores de 10 mg/dl. Los mayores aumentos tendieron a ser en los pacientes con niveles plasmáticos inicialmente

más bajos. Los niveles plasmáticos de ácido úrico observados previo y posterior al tratamiento en estos pacientes no fueron significativamente diferentes. Sin embargo, el nivel sérico de ácido úrico en la fase transtratamiento se encontró significativamente asociado a los niveles observados en la fase pre-tratamiento. No así la correlación entre el aumento de la uricemia y el nivel de uricosuria. El bloqueo parcial de la formación de ácido por la utilización excesiva de metil-xantina en la degradación de ácido pirazinoico parece ser el responsable de esta falta de correlación.(13)

En el estudio de Nelson Morrone y col. hubo disminución significativa de la uricosuria total durante el tratamiento con pirazinamida, con retorno a valores normales después de la suspensión del tratamiento. Al igual que con los niveles séricos de ácido úrico, los resultados del estudio revelan que no hay diferencia significativa entre los niveles de uricosuria previo y posterior al tratamiento.(13)

A pesar de la retención de cantidades importantes de ácido úrico durante el tratamiento con pirazinamida, no se ha reportado hiperuricosuria después de la suspensión de la droga, lo que se atribuye principalmente a pérdidas extrarenales del ácido úrico. Otros lo explican con la posible formación de depósitos, que liberan el ácido úrico lentamente, aunque la primera teoría es más aceptada.(13)

Después de una dosis única de 3 gramos de pirazinamida, en un paciente, el urato urinario disminuyó desde un valor control de 1,257 microgramos/min/100 ml de tasa de filtración glomerular a 428 microgramos/min/100 ml en una hora. En otro paciente, con tratamiento con pirazinamida, a dosis de 1.0 gramos tres veces al día por 5 días, el urato residual, o urato no suprimible por pirazinamida, alcanzó un nivel de 70 microgramos/min/100 ml de tasa de filtración glomerular.(5)

Según estudio de H.S. Diamond y J.S. Paolino, máxima

disminución en contenido urinario de ácido úrico usualmente ocurrió a los 80 minutos de la administración de 3 gramos de pirazinamida y persistió por lo menos 2.5 horas. Por otro lado, el efecto de inhibición tubular renal de la secreción del ácido úrico no ha sido detectado después de 48 horas de la administración de pirazinamida, conforme ha sido verificado en el estudio realizado por Nelson Morrone y col. La acción inhibitoria es mucho más fugaz aún, pues, como se podrá inferir por la inexistencia de diferencias significativas entre la uricosuria nocturna en los períodos pre, trans y post-tratamiento. La inhibición máxima de uricosuria varía entonces, según Nelson Morrone, desde 80 hasta 300 minutos, con tendencia a normalizarse en cerca de 12 horas.(2,13)

4. Pirazinamida y Compromiso Articular:

En un estudio de 40 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, que recibieron dosis terapéuticas de pirazinamida, 5 pacientes presentaron afección articular, con un 72% en hombro, situación inusual para la enfermedad gotosa de cualquier etiología. La comparación entre pacientes que desarrollan artritis y los demás demuestra la inexistencia de diferencias significativas en relación a uricemia, uricosuria total, diurna y nocturna, así como la edad. Intentos de establecer correlación entre niveles de ácido úrico sanguíneo pre-tratamiento y apareamiento de artritis también han sido infructuosas.(13)

Las implicaciones clínicas respecto a la hiperuricemia inducida por pirazinamida no son claras, pues no hay asociación evidente entre los cuadros articulares y la hiperuricemia, según fue observado en el estudio de Morrone. El cuadro articular asociado a pirazinamida es variado y se mantiene por semanas después de la normalización de la uricemia. Por otro lado, es claro que la hiperuricemia pretratamiento no constituye razón

para la no prescripción de pirazinamida, pues la ocurrencia de artropatía e hiperuricemia transtratamiento no es significativamente diferente entre los pacientes con uricemia normal y anormal.(13)

5. Interacción de la Pirazinamida con otras Drogas:

Grandes dosis de aspirina presumiblemente resultan en casi total inhibición de la secreción de urato y casi máxima inhibición de reabsorción de urato. Los niveles altos de salicilato en un estudio, se alcanzaron mediante la administración de una dosis única vfa oral de 20 mg/kg de aspirina, o mediante administración de 3.6-5.4 gramos/día de aspirina por 1-2 días. Entonces, en la presencia de elevadas dosis de salicilato, la administración de pirazinamida (para bloquear la secreción) o probenecid (para bloquear la reabsorción) deberán tener un mínimo efecto en la excreción de urato, ya que ambas secreción y reabsorción están ya bloqueadas. En siete pacientes, la media de excreción de urato fue de 464 ± 104 microgramos/min cuando las elevadas dosis de aspirina eran administradas únicamente, y de 452 ± 75 microgramos/min cuando se agregaba la pirazinamida. Al comparar, la excreción de urato no cambió.(2)

Cuando fueron pequeñas las dosis de aspirina administradas en lugar de pirazinamida, para producir inhibición secretoria, los resultados fueron similares. Ni probenecid ni pirazinamida lograron alterar significativamente la excreción de urato cuando administrados a pacientes con niveles séricos de ácido acetilsalicílico arriba de 14 mg/dl. Los efectos uricosúricos de algunas drogas como probenecid, sulfinpirazona, y medios de contraste radioopacos yodados, son revertidos por la pirazinamida. Uricosuria inducida por estas drogas parece representar por lo menos en parte, inhibición de la reabsorción post-secretoria de ácido úrico.(2)

G. DROGAS URICOSURICAS

Hay muchos compuestos que tienen actividad uricosúrica, pero sólo unos pocos se prescriben con este propósito. Algunos tienen otras acciones farmacológicas primarias y su capacidad para aumentar la excreción de urato es incidental o inesperada. Por otra parte, hay algunas drogas y toxinas que causan retención de urato. También existe un efecto paradójico de los agentes uricosúricos, que consiste en que, según la dosis, una droga puede aumentar o disminuir la excreción de ácido úrico. La disminución se produce generalmente con dosis bajas y el aumento con mayores concentraciones. A dosis terapéuticas, la pirazinamida tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción tubular de ácido úrico, pero en dosis elevadas (nunca utilizadas en la terapéutica) es un potente inhibidor de la reabsorción pre-secretoria, teniendo, por tanto, un importante efecto uricosúrico. Este mismo efecto uricosúrico también ocurre con la rifampicina en dosis terapéuticas.(7,13)

VI. METODOLOGIA

A. Tipo de Estudio:

La presente es una investigación de tipo descriptiva y prospectiva, que comprende una recolección de muestras de suero y orina, durante un período de 6 semanas, a partir del 1 de octubre de 1992. Se obtuvieron los niveles séricos y urinarios de ácido úrico antes y después de un mes de la administración de pirazinamida, en 25 pacientes hospitalizados en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente.

B. Tipo de Muestra:

Se utilizó el muestreo por conveniencia, en el cual se hizo uso de la muestra disponible durante el período de la investigación. En este caso, fueron todos los individuos que consultaron al Sanatorio Antituberculoso San Vicente por presentar una primera infección tuberculosa activa durante este período.

C. Variables:

Independientes.

- Sexo (masculino/femenino)
- Edad (en años)
- Peso (en kilogramos)
- Dosis de pirazinamida (en mg/kilogramo de peso)

Dependientes.

- Concentración sérica de ácido úrico (en mg/dl)
- Excreción urinario de ácido úrico (en mg/24 horas)

D. Criterios de Inclusión y Exclusión:

Se incluyeron en este estudio todo individuo que recibió como mínimo un mes de tratamiento con pirazinamida, sin haber recibido anteriormente este fármaco. No necesariamente requiría tener un diagnóstico de tuberculosis por método de baciloscopia o cultivo de esputo.

Los individuos excluidos de este estudio fueron aquellos que ya habían recibido tratamiento con pirazinamida, o aquellos que por una u otra razón no recibieron el mínimo de 30 días de tratamiento con la droga. Todos los demás se incluyeron sin distinción de sexo o edad.

E. Hipótesis:

"Los individuos que reciben tratamiento con pirazinamida en Guatemala cursan con similar aumento del ácido úrico sérico y disminución de la excreción renal del mismo, al observado en individuos estudiados en otros países."

F. Recursos:

1. Materiales:

- a. Económicos: El costo de la investigación fue de aproximadamente Q.500.00 (Q.250.00 para reactivos y el resto para transporte, y equipo descartable como guantes, jeringas, frascos, etc.)
- b. Físicos: Se hizo uso de las instalaciones del Sanatorio Antituberculoso San Vicente, con su equipo de laboratorio clínico (tubos de ensayo, espectrofotómetro, centrífuga, pipetas, etc.)

2. Humanos:

Laboraristas del Sanatorio Antituberculoso San Vicente
Personal de Enfermería de los servicios internos

Pacientes que consultaron por primera vez al Sanatorio Antituberculoso San Vicente por tuberculosis y fueron hospitalizados.

Investigador principal: estudiante de 6º año de medicina

Asistente: estudiante de 6º año de medicina

G. Aspectos Eticos de la Investigación:

La presente investigación únicamente tuvo contacto con los pacientes al momento de recolectar las muestras de orina, lo cual no conllevaba riesgo alguno para el paciente, y al momento de extraer sangre, lo cual se realizó con jeringas y agujas desechables, y con la utilización de guantes descartables destinados para uso hospitalario. Considerando que la venopunción era necesaria, se obtuvo previa autorización por las autoridades hospitalarias y el paciente. Ninguno de los procedimientos utilizados en esta investigación fue causa de riesgo para ninguno de los pacientes, y por el contrario tuvo como objetivo contribuir información sobre los medicamentos utilizados por los mismos.

H. Plan para la Recolección de Datos:

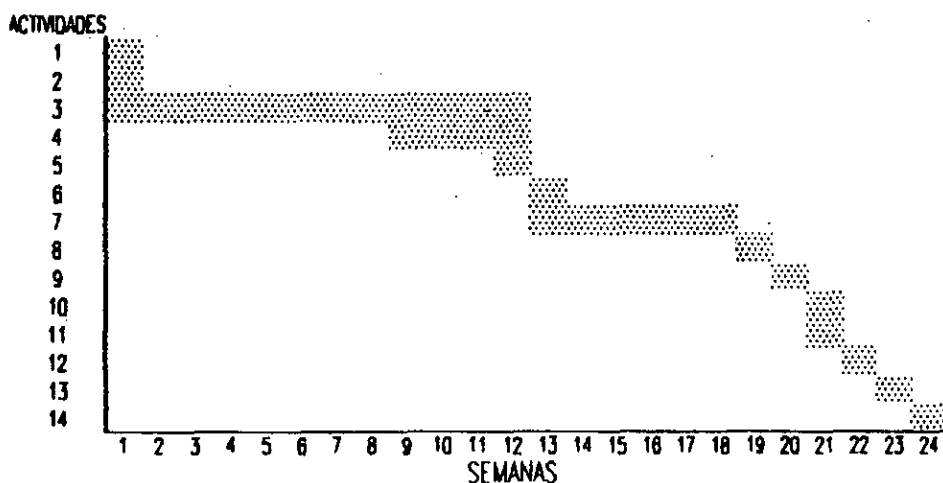
Al momento del ingreso de un paciente en quien se sospechaba o diagnosticaba un primer episodio de tuberculosis activa, se anotó su número de registro médico, número de cama, peso, y si tenía antecedentes de artritis gotosa, y se procedió a recolectar una muestra de orina de 24 horas, al final de lo cual se procedió a tomar también una muestra de sangre, los cuales se procesarán para determinar la concentración de ácido úrico. Posteriormente, se esperaba el inicio del tratamiento con pirazinamida. Al haber transcurrido 30 días de administración de pirazinamida, se recolectó nuevamente una muestra de orina de 24 horas y una muestra de sangre, repitiéndose las pruebas realizadas

antes del tratamiento. Se hizo una evaluación a los 30 días del tratamiento con pirazinamida para detectar la presencia de artropatía gotosa.

Se hicieron comparaciones de los datos iniciales con los datos finales en cada caso, y se hicieron comparaciones entre los diferentes casos, tomando en cuenta diferencias como sexo, edad, peso, antecedentes de artritis gotosa y dosis de pirazinamida. Se obtuvo plena autorización por el Jefe del Departamento de Medicina Interna del Sanatorio Antituberculoso para la recolección de estos datos y su procesamiento. Participaron en la recolección de datos el investigador principal y un estudiante de medicina de 6º año.

VII. EJECUCION DE LA INVESTIGACION

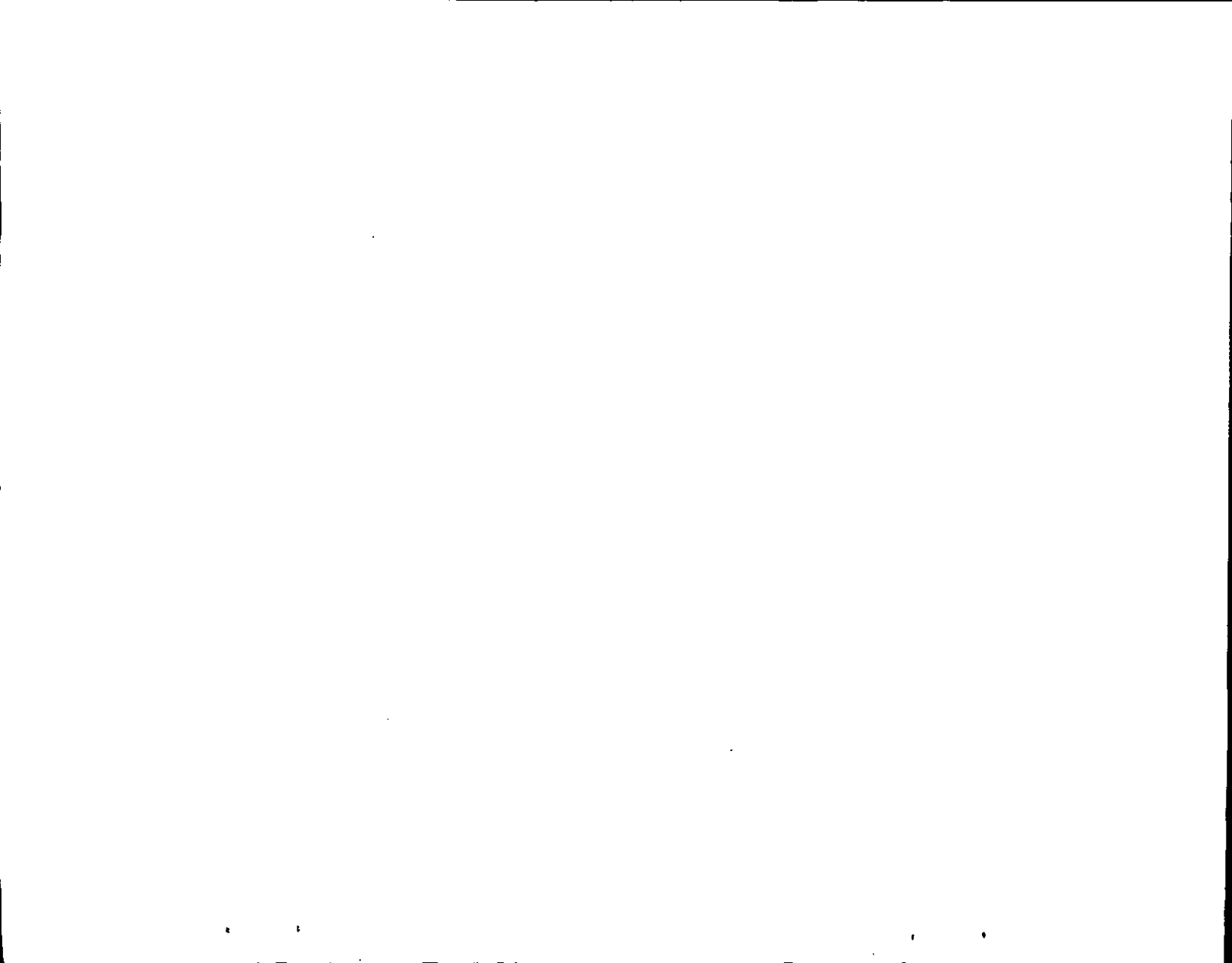
A continuación se detalla una gráfica de Gantt que describe el proceso de investigación en orden cronológico desde su inicio hasta su final:



Actividades:

- | | |
|--|------------|
| 1. Selección del tema de investigación | 1 Semana |
| 2. Elección de Asesor y Revisor | 1 Semana |
| 3. Recopilación de material bibliográfico | 12 Semanas |
| 4. Elaboración del proyecto | 4 Semanas |
| 5. Aprobación por autoridades hospitalarias | 1 Semana |
| 6. Aprobación por la Coordinación de tesis | 1 Semana |
| 7. Ejecución del trabajo de campo | 6 Semanas |
| 8. Procesamiento de datos, tablas y gráficas | 1 Semana |
| 9. Análisis y discusión de resultados | 1 Semana |
| 10. Conclusiones, recomendaciones y resumen | 1 Semana |
| 11. Presentación del informe final | 1 Semana |
| 12. Aprobación del informe final | 1 Semana |
| 13. Impresión del informe final y trámites | 1 Semana |
| 14. Examen Público de defensa de la tesis | 1 Semana |

Todo el trabajo de investigación fue ejecutado por el investigador, estudiante del 6º año de medicina, exceptuando la recolección de datos donde contó con la colaboración de otro estudiante de medicina de 6º año. Toda la investigación se realizó en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente, donde se captaron los casos, se tomaron las muestras y se procesaron las mismas.



VIII. PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

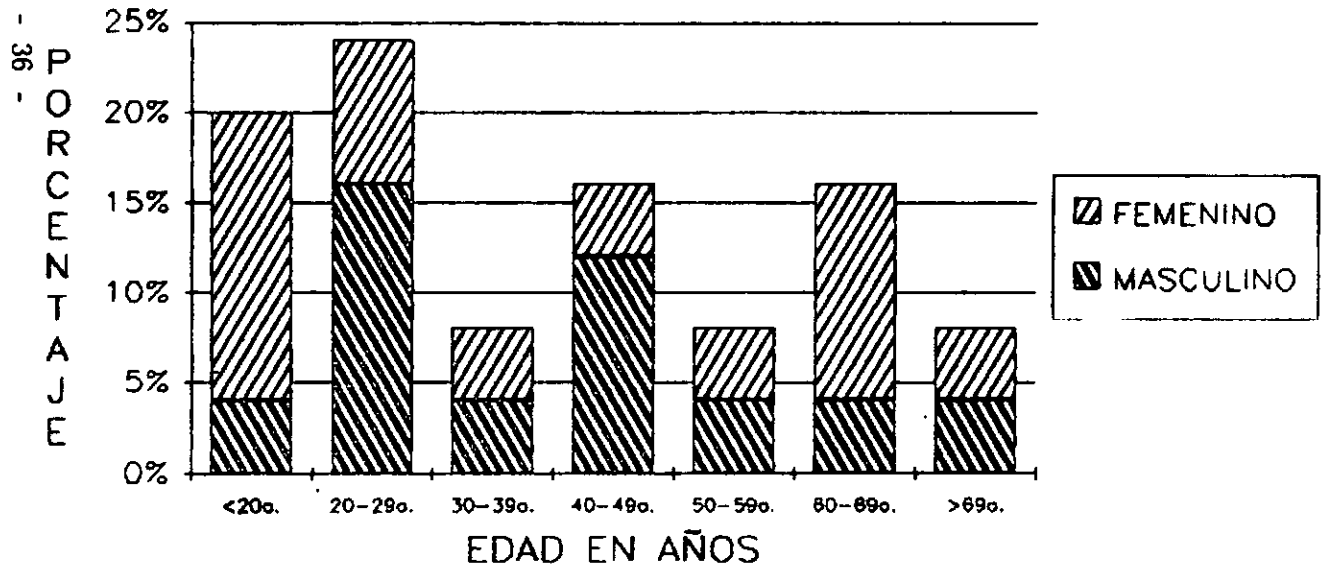
Distribución según edad y sexo de pacientes con tratamiento de Pirazinamida en el Sanatorio San Vicente en el período del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.

	EDAD EN AÑOS														TOTAL	
	< 20 a.		20 - 29 a.		30 - 39 a.		40 - 49 a.		50 - 59 a.		60 - 69 a.		> 69 a.		f	%
SEXO	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%	f	%
MASCULINO	1	4%	4	16%	1	4%	3	12%	1	4%	1	4%	1	4%	12	48%
FEMENINO	4	16%	2	8%	1	4%	1	4%	1	4%	3	12%	1	4%	13	52%
TOTAL	5	20%	6	24%	2	8%	4	16%	2	8%	4	16%	2	8%	25	100%

FUENTE: Boleto de recolección de datos del investigador.

GRAFICA No. 1

Distribución según edad y sexo de pacientes con
tratamiento de Pirazinamida en el Sanatorio San Vicente
en el período del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.



FUENTE: Datos del Cuadro No. 1.

CUADRO No. 2

Comportamiento del Acido Urico sérico por grupos etarios,
en 25 pacientes con tratamiento de Pirazinamida en el Sanatorio
San Vicente, en el período comprendido del 1 de octubre al
15 de noviembre de 1992.

- 37 -

	EDAD																				
	< 20 a.			20 - 29 a.			30 - 39 a.			40 - 49 a.			50 - 59 a.			60 - 69 a.			> 69 a.		
SEXO	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.
MASCULINO	10.30	8.10	-27.0%	4.93	8.75	77.5%	2.30	4.80	108.7%	6.70	8.66	29.3%	10.70	7.20	-32.7%	6.00	8.20	36.0%	11.90	10.80	-9.2%
FEMENINO	5.03	7.40	47.1%	5.40	6.35	17.6%	3.00	6.10	103.3%	6.20	8.00	29.0%	s.d.*	s.d.*	s.d.*	4.70	5.67	20.6%	3.20	4.30	34.4%
MEDIA	7.67	7.75	10.1%	5.17	7.55	47.5%	2.65	5.45	106.%	6.45	8.33	29.1%	10.70	7.20	-32.7%	5.35	6.93	28.3%	7.55	7.55	12.6%

FUENTE: Boleta de recolección de datos del investigador.

*s.d. = Sin datos.

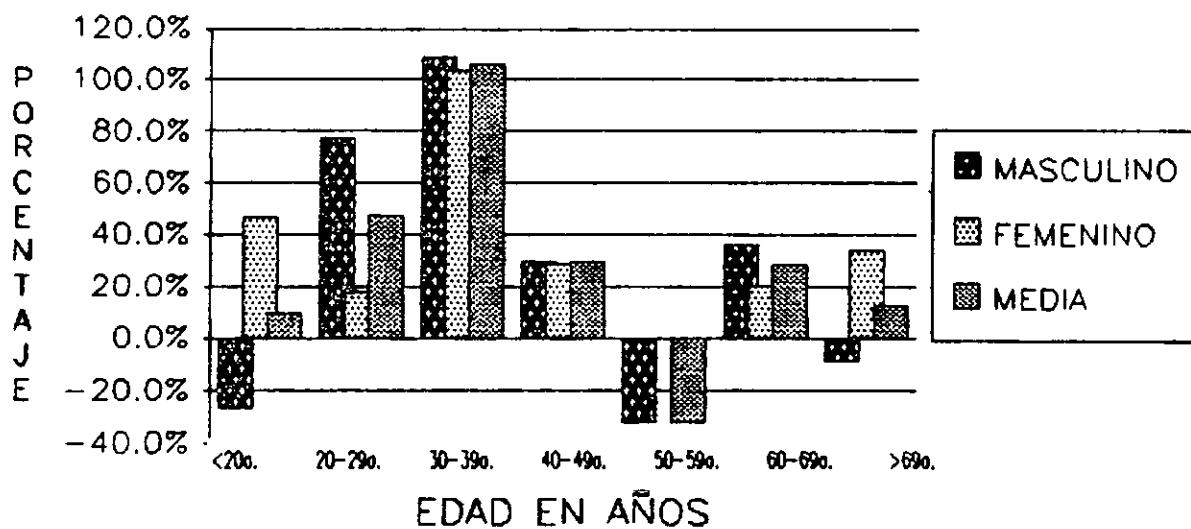
BASAL: Valor de Acido Urico en suero antes del tratamiento con Pirazinamida (en mgs/dl).

FINAL: Valor de Acido Urico en suero después de un mes de tratamiento con Pirazinamida (en mgs/dl).

DIFER. Modificación observada en el valor de Acido Urico en suero expresada en porcentajes. Porcentajes negativos indican disminución y porcentajes positivos indican aumento en los valores.

GRAFICA No. 2

Comportamiento del Acido Urico sérico por grupos etarios,
 en 25 pacientes con tratamiento de Pirazinamida en el Sanatorio
 San Vicente, en el período comprendido del 1 de octubre al
 15 de noviembre de 1992.



FUENTE: Datos del Cuadro No. 2.

CUADRO No. 3

Comportamiento del valor sérico del Acido Urico
después de un mes de tratamiento con Pirazinamida en
25 pacientes del Sanatorio San Vicente, agrupados por la dosis
en mgs/kg. de peso que recibieron, en el período comprendido del
1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.

DOSIS DE PIRAZINAMIDA POR KG DE PESO												
	15 - 19 mg/Kg			20 - 29 mg/Kg			30 - 39 mg/Kg			40 - 49 mg/Kg		
SEXO:	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.
MASCULINO	7.80	8.98	15.1%	6.23	8.03	28.9%	s.d.*	s.d.*	s.d.*	s.d.*	s.d.*	s.d.*
FEMENINO	5.70	6.33	11.1%	4.91	6.33	28.9%	3.95	7.30	84.8%	3.40	5.10	50.0%
MEDIA	6.75	7.66	13.1%	5.57	7.18	28.9%	3.95	7.30	84.8%	3.40	5.10	50.0%

FUENTE: Boleta de recolección de datos del investigador.

*s.d. = Sin datos.

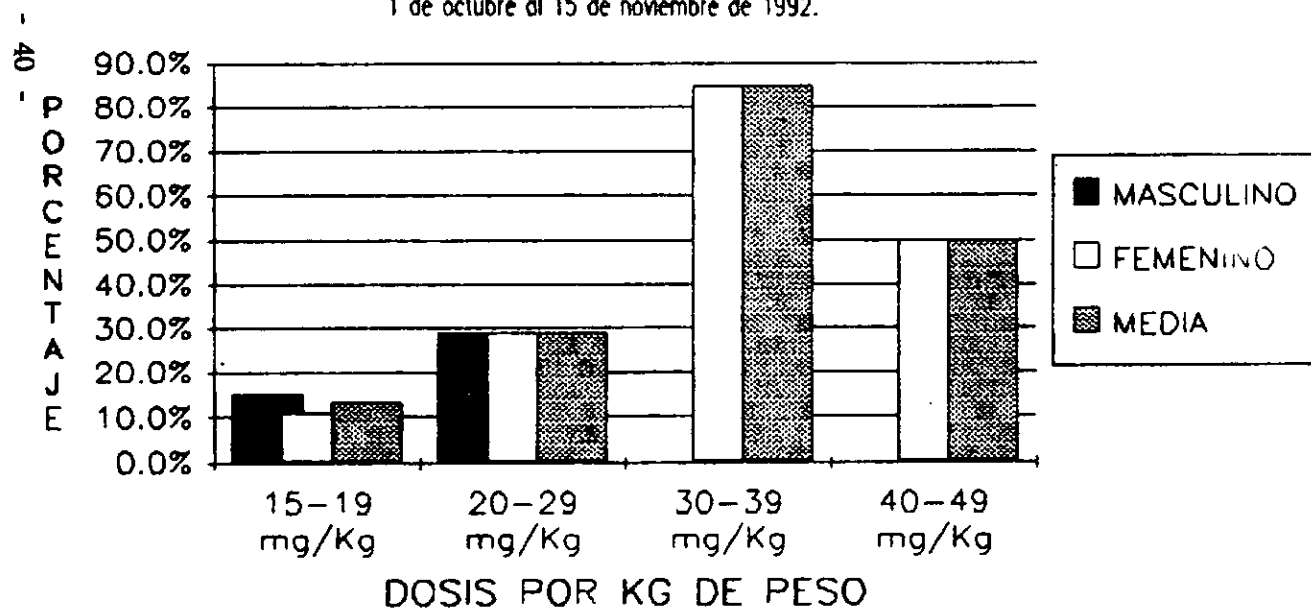
BASAL: Valor de Acido Urico en suero antes del tratamiento con Pirazinamida (en mgs/dl).

FINAL: Valor de Acido Urico en suero después de un mes de tratamiento con Pirazinamida (en mgs/dl).

DIFER: Modificación observada en el valor de Acido Urico en suero expresada en porcentajes. Porcentajes describen la proporción de aumento en el valor.

GRAFICA No. 3

Comportamiento del valor sérico del Acido Urico
después de un mes de tratamiento con Pirazinamido en
25 pacientes del Sanatorio San Vicente, agrupados por la dosis
en mgs/kg de peso que recibieron, en el período comprendido del
1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.



FUENTE: Datos del Cuadro No. 3.

CUADRO No. 4

Cambios observados en la excreción urinaria de Acido Urico en 25 pacientes con tratamiento de Pirazinamida del Sanatorio San Vicente, por grupos etarios, durante el periodo comprendido del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.

- 41 -

SEXO	EDAD																				
	< 20 a.			20 - 29 a.			30 - 39 a.			40 - 49 a.			50 - 59 a.			60 - 69 a.			> 69 a.		
	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.	BASAL	FINAL	DIFER.
MASCULINO	345.00	529.00	184.00	439.00	153.10	-285.90	204.00	374.00	170.00	323.00	244.66	-73.34	540.60	195.00	-345.50	295.00	180.00	-115.00	280.00	112.00	-168.00
FEMENINO	186.96	290.63	103.67	522.00	527.75	5.75	117.00	130.00	113.00	522.00	122.50	-399.50	171.00	315.00	144.00	428.33	352.66	-75.67	59.00	120.00	51.00
MEDIA	255.98	409.82	143.84	480.50	340.43	-140.08	110.50	252.00	141.50	422.50	183.58	-238.92	355.80	255.00	-100.80	361.67	266.33	-95.34	174.50	116.00	-58.50

BASAL: Excreción urinaria de Acido Urico antes del tratamiento con Pirazinamida (en mgs/24 horas).

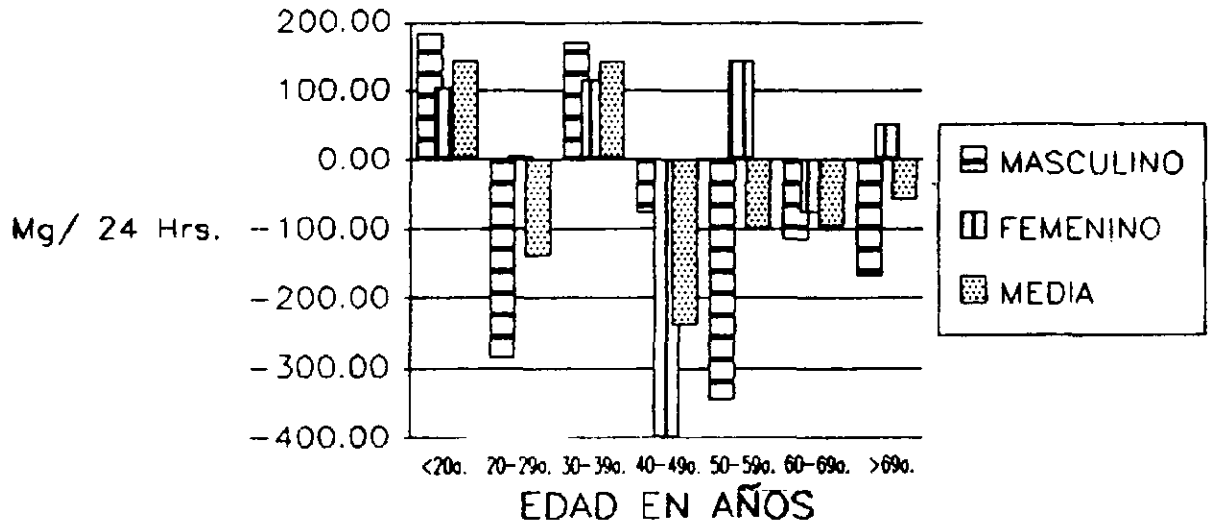
FINAL: Excreción urinaria de Acido Urico después de un mes de tratamiento con Pirazinamida (en mgs/24 horas).

DIFER. Modificación observada en la excreción de Acido Urico expresada en mgs/24 horas. Valores negativos implican disminución y valores positivos implican incremento en la excreción urinaria de Acido Urico.

FUENTE: Boleta de recolección de datos del investigador.

GRAFICA No. 4

Cambios observados en la excreción urinaria de Acido Urico en
25 pacientes con tratamiento de Pirazinamida del Sanatorio
San Vicente, por grupos etarios, durante el período comprendido
del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.



FUENTE: Datos del Cuadro No. 4.

CUADRO No. 5

Cambios observados en la excreción de Acido Úrico en
25 pacientes con tratamiento de Pirazinamida del Sanatorio
San Vicente, agrupados por la dosis en mgs/kg de peso
que recibieron, en el período comprendido del 1 de octubre
al 15 de noviembre de 1992.

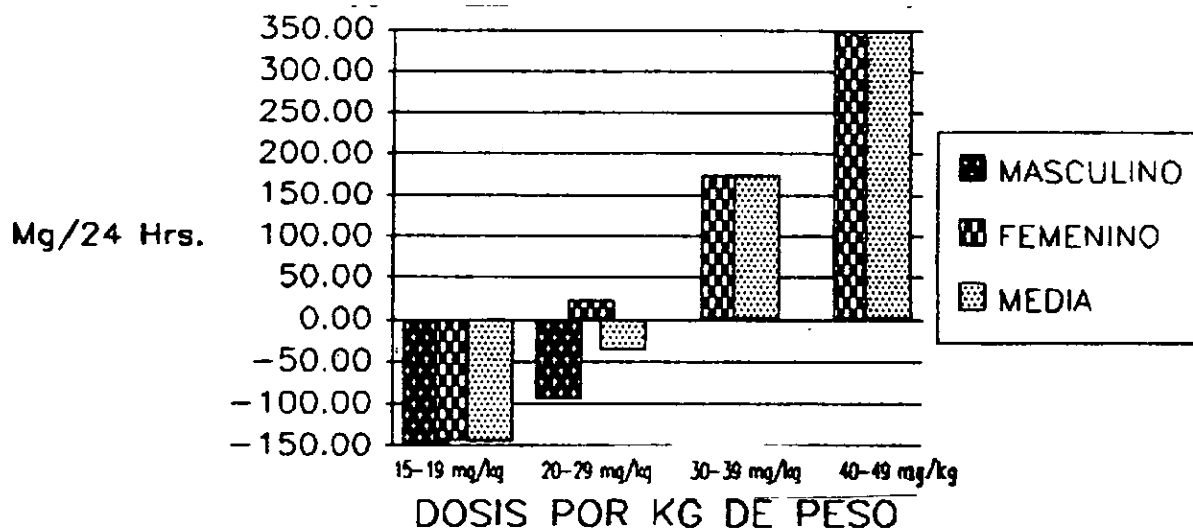
	DOSIS DE PIRAZINAMIDA POR KG DE PESO			
SEXO	15-19 mg/Kg	20-29 mg/Kg	30-39 mg/Kg	40-49 mg/Kg
MASCULINO	-148.75	-94.78	s.d.*	s.d.*
FEMENINO	-144.49	21.93	173.63	348.50
MEDIA	-146.62	-36.42	173.63	348.50

NOTA: Léanse los datos en miligramos por 24 horas.
*s.d. = Sin datos.

FUENTE: Boleta de recolección de datos del investigador.

GRAFICA No. 5

Cambios observados en la excreción de Acido Urico en
25 pacientes con tratamiento de Pirazinamida del Sanatorio
San Vicente, agrupados por la dosis en mgs/kg de peso
que recibieron, en el período comprendido del 1 de octubre
al 15 de noviembre de 1992.



FUENTE: Datos del Cuadro No. 5.

IX. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Podemos observar en el cuadro N^o.1, que de los 25 pacientes (100%) estudiados, el 52% (13 pacientes) pertenecen al sexo femenino, y el 48% (12 pacientes) al sexo masculino encontrando un relación de casi 1:1. Esto no es un reflejo fidedigno de la población de pacientes tuberculosos hospitalizados, ya que los pacientes del sexo masculino muchas veces tienen limitaciones para consultar, como son trabajo, responsabilidades familiares, etc. por lo que se encuentra en menor proporción. Pero para fines de este estudio se ha procurado una muestra uniformemente distribuida.

También podemos observar una elevada proporción de pacientes jóvenes, con un 44% (11 pacientes) menores de 30 años. Esto se debería probablemente a la mayor aceptación hacia la hospitalización de estos pacientes.

Sabemos por estudios realizados en otros países que la pirazinamida provoca una disminución en la secreción tubular de ácido úrico, causando como consecuencia una acumulación de este derivado metabólico de las purinas en la sangre.(5,13) En el cuadro N^o. 2, podemos observar como se ha producido un aumento de los niveles séricos de ácido úrico en casi toda la muestra a excepción del intervalo de 50 - 59 años, a consecuencia del tratamiento de pirazinamida. Los mayores cambios se observan en el intervalo de 30 - 39 años, donde la media de los resultados describe un aumento mayor al 100% sobre los niveles basales de ácido úrico. Sin embargo, al realizar un análisis más a fondo de los datos, los resultados obtenidos del intervalo de 20 a 29 años son los más significativos de toda la muestra ($p < 0.05$, con un valor de "t" = 3.716). La media de los resultados obtenidos de toda la muestra refleja un comportamiento similar al observado en otros estudios, con un aumento del 28.7% sobre los niveles basales.

En el cuadro N^o.3, se observa la relación que pueda

existir entre la dosis de Pirazinamida por kilogramo de peso y los niveles de ácido úrico en suero. Observamos que hay un mayor nivel sérico de ácido úrico en los pacientes que reciben dosis de Pirazinamida en el límite superior de la dosis terapéutica. En estos pacientes se observa un aumento del 84.8% sobre el nivel basal. Si comparamos con lo descrito en la literatura respecto a la respuesta a la dosis baja de Pirazinamida, podríamos esperar niveles un poco mayores en los pacientes que recibieron dosis bajas. Sin embargo la literatura describe principalmente la respuesta a la dosis terapéutica, que es la que idealmente se debería administrar a todos estos pacientes. (2,5,13)

En el cuadro N^o.4, donde se describe el comportamiento de la excreción urinaria del ácido úrico expresado en miligramos por 24 horas, podemos observar en general una disminución de la misma en toda la muestra, aunque no se ve ninguna progresión para indicar una relación cercana entre la edad y la respuesta del paciente con la disminución en la excreción urinaria de ácido úrico. La literatura describe algunas teorías que podrían proveer a individuos del sexo femenino de un efecto uricosúrico protector por los niveles de estrógenos antes de la menopausia, pero ninguno de los estudios revisados como tampoco este indican que ese factor produzca una diferencia significativa. (16,17,23)

Es interesante observar que en los intervalos de menores de 20 años y de 30 a 39 años, incluso hay un aumento en la excreción de ácido úrico en la orina. Esto probablemente sería explicable por variaciones en la dieta, dosis por kilogramos de peso de Pirazinamida administrada, e incluso alguna enfermedad con efecto uricosúrico no diagnosticado como neoplasias, xantínuria hereditaria, administración de beta-lactámicos, dosis altas de salicilatos, uso de carbamazepina, etc. (1)

En el cuadro N^o.5 se ilustra un fenómeno muy interesante que surge al comparar la dosis por kilogramo de peso de Pirazinamida que recibieron los pacientes

con los cambios sufridos en la excreción urinaria de ácido úrico. Se puede observar sin ninguna dificultad la progresión de una excreción muy baja de ácido úrico (con disminución de casi 150 mg/24 horas) a dosis subterapéuticas de entre 15 y 19 miligramos por kilo de peso, hasta una excreción aumentada de casi 350 mgs/24 horas por arriba de los niveles basales. A dosis terapéuticas se produce solamente una leve inhibición de la excreción de ácido úrico.

La literatura describe un fenómeno que consiste en un doble efecto a nivel renal, en el cual, a dosis terapéuticas o bajas se produce una inhibición de la secreción tubular de ácido úrico promoviendo su retención. A dosis altas, se ha observado en estudios en animales, que la Pirazinamida es un poderoso inhibidor de la reabsorción pre-secretoria de ácido úrico.(2,7,13) Así observamos una correlación de este estudio con otros similares.

Por otro lado, al analizar este cuadro vemos un segundo fenómeno. Podemos ver en esta distribución de pacientes, que aquellos más perjudicados por el efecto indeseado de la Pirazinamida, también son los pacientes menos beneficiados por su efecto bactericida contra el bacilo de Koch, ya que estos pacientes reciben dosis muy subóptimas de Pirazinamida. Esto nos lleva a considerar seriamente la importancia de la dosificación individual de estos pacientes conforme a su peso, si es nuestro interés su curación y recuperación total.

X. CONCLUSIONES

1. Se observó un aumento significativo ($p < 0.05$) del valor del ácido úrico en suero en el grupo estudiado.
2. Se observó una disminución no significativa ($p > 0.05$) de la excreción urinaria de ácido úrico en este estudio.
3. Aún y cuando sí hubo aumento significativo del nivel de ácido úrico sérico, ninguno de los pacientes presentó con artritis gotosa aguda a consecuencia de esta alteración. Por esta razón no se considera una falta de ética médica el administrar la Pirazinamida a pacientes con diagnóstico de tuberculosis, tal como lo han indicado otros investigadores.(13)
4. Los mayores cambios en los niveles de ácido úrico sérico se produjeron en los pacientes entre 30 y 39 años con 106% de aumento.
5. Los pacientes con mayor disminución en la excreción urinaria de ácido úrico fueron los mismos pacientes que recibieron dosis subterapéuticas de Pirazinamida, siendo los más perjudicados y menos beneficiados del tratamiento en este estudio.
6. La administración de fármacos sin la consideración de características individuales tales como peso, sexo, edad, etc. constituye un riesgo para el paciente.

XI. RECOMENDACIONES

1. No omitir la Pirazinamida del tratamiento de los pacientes tuberculosos, hasta demostrar que cualquier problema articular del paciente sea de tipo gotoso, y que esta no pueda controlarse por la administración de fármacos uricosúricos, ya que la recuperación del paciente de su cuadro de tuberculosis es de primordial importancia.
2. Realizar estudios en el futuro con series grandes para conocer el comportamiento bioquímico y metabólico de la población guatemalteca a fin de servir como marco de referencia a estudios como este.
3. Instruir a todos los pacientes tuberculosos sobre los posibles efectos secundarios de los medicamentos utilizados, a fin de evitar la discontinuación del tratamiento.
4. La pirazinamida debe ser administrada con dosis por kilogramo de peso a fin de obtener niveles terapéuticos, óptimos para la recuperación del paciente, inclinando la balanza del índice terapéutico a favor del paciente.

XII. RESUMEN

El presente estudio "Alteraciones de la Uricemia y Uricosuria inducidas por Pirazinamida", es un estudio Prospectivo, que fue realizado en el Sanatorio Antituberculoso San Vicente, con el objetivo de describir los cambios en suero y orina de los niveles de ácido úrico, en pacientes con tratamiento de Pirazinamida durante el período del 1 de octubre al 15 de noviembre de 1992.

Se obtuvo información mediante la extracción de muestras de sangre y orina, recolectando la información sobre una boleta de recolección de datos, encontrando que se observó un aumento significativo en los niveles séricos de ácido úrico, y una disminución importante pero estadísticamente no significativa de la excreción urinaria de ácido úrico. Se logró establecer que los pacientes más perjudicados por este efecto secundario de la administración de Pirazinamida eran los mismos que recibían dosis subóptimas de este fármaco, recibiendo así el efecto dañino y un mínimo beneficio.

Se recomienda no omitir la Pirazinamida del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis, ya que no se observó artropatía gotosa en este estudio, y si llegara a presentarse el cuadro descrito en la literatura (13), la primera alternativa sería el uso de fármacos uricosúricos, ya que la recuperación del paciente de su cuadro de tuberculosis es prioritaria.

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. CASAS, E. et al. Hypouricemia: prevalence, physiopathology and associated disorders. In: 2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Ann Nutr Met. 4:209, July-August 1989
2. DIAMOND, Herbert S. et al. Evidence for a postsecretory reabsorptive site for uric acid in man. J Clin Invest. June 1973. 52:1491-1498.
3. Dirección General de Servicios de Salud - División de Tuberculosis. Memoria anual 1989. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala. 1990.
4. DRY, Donald, et al. Introducción a la investigación pedagógica. Nva. Editorial Interamericana. México. 1987. pp. 156-158.
5. FAN Yü, Ts'al, et al. The effect of the interaction of pyrazinamide and probenecid on urinary uric acid excretion in man. Am J Med. November 1977. 63:723-727
6. GALINDO, Mara de et al. Situación alimentaria nutricional de Guatemala. OPS - INCAP. Marzo, 1991.
7. GOODMAN Gilman, Alfred et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana. Argentina. 1986. (pp. 673-678;877-878;1149)

8. GUTMAN, A.B. The past four decades of progress in the knowledge of gout with an assessment of the present status. Arthritis Rheum 16:431-445. 1973.
9. HALL, A.P. et al. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long term population study. Am J Med. 42:27-37, 1967
10. HASSELBACHER, P. et al. Immunoglobulin in tophi and on the surface of monosodium urate crystals. Arthritis Rheum 21:353-361, 1978
11. LÖFFLER, W. et al. Trends in serum uric acid levels in southern Germany, 1961-1984. In: 2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Ann Nutr Met. 4:219-220, July-August 1989
12. MacLACHLAN, M.J. et al. Effects of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout. Am J Med. 42:38-57, 1967
13. MORRONE, Nelson et al. Alteracoes da uricemia e da uricosúria induzidas por pirazinamida. Relacoes com comprometimento articular. Jornal de Pneumologia (10)4:233-237.
14. MURRAY, Robert et al. Bioquímica de Harper. Ed. El Manual Moderno. México. 10ª Ed. 1988. pp. 342; 353-355.
15. NEWSHOLME, E.A. et al. Bioquímica médica. Ed. Interamericana. México. 1987. pp. 417-418.
16. NICHOLLS, A. et al. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid. Br Med J. 1:449-451, 1973

17. PUIG, J.G. et al. Premenopausal gout. In: 2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Ann Nutr Met. 4:199-200, July-August 1989.
18. ROCH-Ramel, F. et al. Transport of urate and related compounds across membranes of renal proximal tubules. In: 2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Ann Nutr Met. 4:201, July-August 1989.
19. RODNAN, G. et al. Compendio de las enfermedades reumáticas. Publ. The Arthritis Foundation. Atlanta, Georgia. 1983. pp. 39;133-141.
20. RODNAN, G.P. The pathogenesis of aldermanic gout: procatartic role of fluctuation in serum urate concentration in gouty arthritis produced by feast and alcohol. Arthritis Rheum 23:737, 1980
21. SCHUMM, Dorothy E. Essentials of biochemistry. F.A. Davis Company. Philadelphia, Penn. 1988. pp. 392
22. WALLACE, S.L. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 20:895-900 1977.
23. WEINBERGER, A. et al. Influence of sex hormone levels on the development of gout. In: 2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Ann Nutr Met. 4:233, July-August. 1989

24. WERNER, D. et al. Urate transport across brush border and basolateral membranes from the proximal tubule of pig kidney. In: 2nd European Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man. Ann Nutr Met. 4:230, July-August 1989.
25. WILSON, Jean D. ed. Harrison's principles of internal medicine. Publ. McGraw-Hill, Inc. 12 Ed. EUA. 1991. pp. 375;1188-1205;1834-1837.
26. Yü, T.F. et al. Urolithiasis in hyperuricemia and gout. J Urol. 126:424-430. 1981.
27. Yü, T.F. et al. Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. Am J Med. 72:95-100. 1982.

XIV. ANEXOS

INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

CASO N^o. __ N^o. DE HISTORIA CLINICA. _____

NOMBRE DE PACIENTE: _____

EDAD: _____ SALA: _____

PESO: _____ N^o. CAMA: _____

SIGNOS DE ARTRITIS: _____

FECHA DE INICIO DE Tx. CON PIRAZINAMIDA: _____

DOSIS (en mgs/kg de peso): _____

	<u>Muestra 1</u>	<u>Muestra 2</u>
	Fecha: _____	Fecha: _____
ORINA:	A.Urico: _____ mg/dl	A.Urico: _____ mg/dl
	Excreta 24h: _____ dl	Excreta 24h: _____ dl
	Eliminación total de	Eliminación total de
	ácido úrico: _____ mg	ácido úrico: _____ mg
SUERO:	Fecha: _____	Fecha: _____
	A.Urico: _____ mg/dl	A.Urico: _____ mg/dl

DISTRIBUCION DE PROBABILIDAD DE "T"

df	Nivel de significación para prueba de una cola					
	.10	.05	.025	.01	.005	.0005
	Nivel de significación para prueba de dos colas					
	.20	.10	.05	.02	.01	.001
1	3.078	6.314	12.706	31.821	63.657	636.619
2	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	31.598
3	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	12.941
4	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	8.610
5	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	6.859
6	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	5.959
7	1.415	1.895	2.365	2.998	3.449	5.405
8	1.397	1.860	2.306	2.896	3.355	5.041
9	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	4.781
10	1.372	1.812	2.228	2.764	3.169	4.587
11	1.363	1.796	2.201	2.718	3.106	4.437
12	1.356	1.782	2.179	2.681	3.055	4.318
13	1.350	1.771	2.160	2.650	3.012	4.221
14	1.345	1.761	2.145	2.624	2.977	4.140
15	1.341	1.753	2.131	2.602	2.947	4.073
16	1.337	1.746	2.120	2.583	2.921	4.015
17	1.333	1.740	2.110	2.567	2.898	3.965
18	1.330	1.734	2.101	2.552	2.878	3.922
19	1.328	1.729	2.093	2.539	2.861	3.883
20	1.325	1.725	2.086	2.528	2.845	3.850
21	1.323	1.721	2.080	2.518	2.831	3.819
22	1.321	1.717	2.074	2.508	2.819	3.792
23	1.319	1.714	2.069	2.500	2.807	3.767
24	1.318	1.711	2.064	2.492	2.797	3.745
25	1.316	1.708	2.060	2.485	2.787	3.725
26	1.315	1.706	2.056	2.479	2.779	3.707
27	1.314	1.703	2.052	2.473	2.771	3.690
28	1.313	1.701	2.048	2.467	2.763	3.674
29	1.311	1.699	2.045	2.462	2.756	3.659
30	1.310	1.697	2.042	2.457	2.750	3.646
40	1.303	1.684	2.021	2.423	2.704	3.551
60	1.296	1.671	2.000	2.390	2.660	3.460
120	1.289	1.658	1.980	2.358	2.617	3.373

FUENTE: Tomado de: DRY, Donald "Introducción a la Investigación Pedagógica" pp.156-158