

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

**EVOLUCION HISTORICA
DE LA GOTA:
DE LA PODAGRA A LA
SINTESIS DE LAS PURINAS**

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Manuel Vitoria Ortiz

leído el 4 de Diciembre de 1981

y CONTESTACION del

Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Juan Manuel de Gandarias y Bajón

Presidente de la

Real Academia de Medicina del País Vasco

BILBAO, 1981

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

**EVOLUCION HISTORICA
DE LA GOTA:
DE LA PODAGRA A LA
SINTESIS DE LAS PURINAS**

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Manuel Vitoria Ortiz

leído el 4 de Diciembre de 1981

y CONTESTACION del

Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Juan Manuel de Gandarias y Bajón

Presidente de la

Real Academia de Medicina del País Vasco

BILBAO, 1981

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAIS VASCO

**EVOLUCION HISTORICA
DE LA GOTA:
DE LA PODAGRA A LA
SINTESIS DE LAS PURINAS**

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo

Ilmo. Sr. Prof. Dr. D. Manuel Vitoria Ortiz

leído el 4 de Diciembre de 1981

Y CONTESTACION del

Excmo. Sr. Prof. Dr. D. Juan Manuel de Gandarias y Bajón

Presidente de la

Real Academia de Medicina del País Vasco

BILBAO, 1981

DISCURSO PARA LA RECEPCION PUBLICA DEL
ULTMO. SR. PROF. D. MANUEL VITORIA ORTIZ

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. e Ilmos. Señores
Señores Académicos
Señoras y señores: amigos todos.

Considero una obligación y es para mí una honda satisfacción, poder expresar mi sincero y profundo agradecimiento a la Real Academia de Medicina del País Vasco que, con señorial generosidad, ha querido abrirme sus puertas y permitirme ocupar un lugar entre sus miembros. El hecho de proponerme académico electo y poder ingresar en la institución que debe desempeñar la misión de senado dentro de nuestro mundo médico, es un honor al que correspondo con modestia, gratitud y férrea voluntad de servicio a la misma.

También considero un deber y aprovechcho este momento, para proclamar lo mucho que debo a hombres, académicos de esta noble institución, que me preceden en todos los órdenes de la vida y para quienes yo no tengo más que gratitud y reconocimiento. Aquí está don Carlos Mendaza, el hombre que me trajo a este mundo después de un parto de treinta y seis horas en el tercer piso del número seis del callejón de Barrecalle Barrena. Aquí ya no está, pero quiero recordar especialmente, a don Enrique Orilla, el hombre cuya bondad nos debió influir de modo específico a quienes le tratamos. Aquí está, presidiendo esta Academia don Juan Manuel Gandarias, uno de mis primeros profesores en la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, a quien respeto y admiro por su nobleza y buen hacer. Sinceramente puedo manifestar que sus consejos han sido testimonio de una amistad imperecedera, tan escasa en nuestros días, como valiosa para quienes podemos disfrutarla. Por eso, señores, en estos momentos, quiero huir de distanciamientos protocolarios y sentir emocionalmente la sintonía de la verdad y el acercamiento a unos hombres de quienes quiero asumir su herencia con ilusión, débilmente enturbiada por el temor de no estar a su altura y no saber mantenerla.

No sería justo terminar esta introducción sin dedicar un capítulo específico a mis enemigos. Han sido y son una parte importante en mi vida profesional académica. Su contribución en mi actuar ha sido decisivo porque me han ayudado progresivamente a superarme día a día y no estancarme en la indolencia y apatía en que se encuentran ellos. Sin su colaboración este día, venturoso para mí, no hubiera llegado nunca. Es necesario que no se desanimen, porque así será más crítico en mi labor y lógicamente mi obra será más perfecta. A todos ellos mi más sincero y efusivo agradecimiento.

... Y sin más, vamos a entrar en materia. He preferido, a la hora de elegir el tema del discurso, escoger una enfermedad que nos sirviera de modelo para ver la evolución de la medicina a lo largo del tiempo y poder

diosa de la **Tragopodagra** de Luciano, la podagra era una trampa que atenazaba al pié como si se tratase de la trampa que sujeta la pata del animal cazado (6). Unos defienden que este término estaba vulgarizado en el uso corriente de los cazadores, otros opinan que es una mutación de podalgia a podargia y por metástasis podagra (Rosenbaum), lo cierto es que esta enfermedad sube a los escenarios del teatro y es puesta en boca de Sócrates. Así mismo los hipocráticos y los asclepiades diagnostican, teorizan y tratan la podagra, con lo que podemos concluir que es una afección consagrada en el arte y en la literatura médica y generalmente conocida por el pueblo.

EVOLUCION HISTORICA DE LA GOTA:

Todos los estudiosos de esta enfermedad, coinciden en señalar que el origen de esta dolencia está en los albores de la humanidad y que es tan antigua como el hombre mismo. Probablemente, su fácil reconocimiento clínico, su localización específica, y un modo peculiar de vida de los que la padecían hizo posible que fuera fácilmente asumida por la observación clínica popular y que pasará a la literatura de la época, unas veces vestida de ropaje cómico-satírico de la comedia de Aristófanes, otras, puesta por Platón en el verbo socrático y otras, en fin, en citas aisladas tanto bíblicas como titerarias, en los escritos que van desde la doctrina hipocrática hasta Plindaro y Plutarco.

Dejando a un lado afirmaciones que postulan fué Hieron, el tirano de Siracusa, el primer gotoso descrito históricamente, o que la gota nació en Sicilia o la posibilidad de que el primer remedio contra la gota estuviera en el papiro de Ebers, ya que dicha tesis necesita un soporte histórico más consistente, vamos a recorrer el camino de la historia de esta manifestación dolorosa desde los postulados clásicos de nuestra medicina y de los principales protagonistas originales en la contribución al estudio y terapéutica de la gota (7).

EL SABER MEDICO EN LA ANTIGUEDAD CLASICA. CORPUS HIPPOCRATICUM Y GALENO

Determinados pensadores geniales, a los que podemos definir como filósofos-médicos o escuetamente médicos, unidos por el vínculo geográfico de la costa jónica o las islas cretanas, inician la tecnificación de la medicina griega en el siglo V a. J.C.. Entre sus primeros conceptos patológicos ya destaca que entre las enfermedades humanas, hay un determinado tipo de ellas que tienen su origen en el pecado del vicio de la higiene individual. Estos pecados higiénicos provocan **flujos** o **vapores** que se trasladan por diversos puntos de la anatomía humana, provocando defectos, dolores y

6).-P. Barceló "La gota" (Evolución histórica de las ideas sobre la gota) Laboratorio SYNTEX.

La obra de Luciano Samosata, cuya paternidad es muy dudosa, a pesar de incluirse en todas las obras completas del autor, es un testimonio valioso de la concepción clásica sobre la podagra, sea quien fuese su autor. T. Sydenham en "Tractatus de gota" incluye al final de la obra, una gran cita de los versos de Trapodagra.

7).-Considero indispensable consultar la obra de W.S.C. COPEMAN "A short history of the gout", University of California Press. (Berkeley and Los Angeles y Cambridge University Press. London.

enfermedades en el paciente. Por lo tanto, el carácter móvil de dicho flujo con desplazamiento en la economía humana provocaría unos síntomas característicos como presentación repentina, dolor agudo y retrocesos caprichosos. Este hecho hace referencia inmediata a una noción básica de la medicina griega: el concepto de humor, entendiéndose como humor un **fluido viscoso inmutable en todas las transformaciones normales de la physis del hombre**. La doctrina humoral será a partir de este momento la base de la doctrina estequiológica hasta bien entrado en mundo moderno (8).

Intimamente ligado a este concepto se halla la idea de que cualquier modificación local en el organismo, repercute de modo general en toda la economía con variable intensidad y sintomatología. La doctrina catarral o de fluición que incluye el concepto de metástasis supone un traslado del humor separado, por las diversas partes del cuerpo, siendo responsable de una acción evacuable, sangradora o pecante. Las vías internas por las que discurren los humores en su desplazamiento son de lo más variado, arbitrario y original.

Resulta curioso comprobar como Filistión de Locros, un médico italo-siciliano, iniciador y fundador del neumatismo, una de las más importantes doctrinas fisiopatológicas del helenismo y cuya influencia se dejó notar sobradamente en Aristóteles, resume de esta manera una parte de su patogenia particular: "Las causas externas de enfermar son tres: Los traumas y las heridas, el exceso de calor o frío, y condiciones parecidas. El paso del calor al frío, del frío al calor, de una excesiva buena alimentación o de una alimentación impropia o poco sana". (9)

La patología humoral sería en nuestro caso la explicación del mecanismo de producción de la gota. Así la bilis hepática, caliente y seca, como agente irritante, sería responsable de la inflamación localizada y de los paroxismos dolorosos; y la pituita, fría y húmeda, provocaría la apirexia y la larga evolución de la gota. De aquí, se deduce la actitud terapéutica: prevenir el exceso humoral citado y dejar que actúen los mecanismos específicos del organismo para lograr la curación sin la administración de fármacos.

No obstante, todas estas descripciones humoralistas, se vieron ampliamente enriquecidas con las concisas sistematizaciones y experiencias personales del autor de "**Aforismos**", incluido en los escritos de carácter general del Corpus Hippocraticum. Las breves sentencias doctrinales que presentan en extracto las ideas sobre la gota están en cuatro aforismos: (10)

- 1) **Aforismo 28. Los eunucos no padecen la gota ni se hacen calvos.**
- 2) **Aforismo 29. El niño no tiene gota antes de que haya practicado el coito.**
- 3) **Aforismo 30. La mujer no tiene gota hasta después de que desaparezca la regla.**

8).-P. Lain Entralgo. "Historia de la Medicina" Salvat, 1978.

9).-Ibidem, pág. 61, 79, 80.

10).-Aforismos. Es el título de uno de los cincuenta y tres escritos hipocráticos que se incluye en la clasificación como **Escritos de Carácter General**. Esta referencia a los Aforismos alude a la edición crítica de E. Littré. (OEUVRES COMPLETES d'HIPOCRATE, Paris 1839-1861.

4) Aforismo 55. La gota se pone en movimiento en primavera y otoño.

De estos axiomas se deducen que la podagra tiene relación directa con la vida sexual, con la pubertad, con la menopausia ... teoría que se refuerza con la observación del autor entre los escitas saurómatas que presentan frecuentes asociaciones entre enfermedades articulares e impotencia, cuando la vida sedentaria habitual de este pueblo se interrumpe con periodos intensos de equitación. Probablemente la anatomía de los vasos que irrigan tanto los genitales como las extremidades inferiores y que estaban íntimamente relacionadas, según la anatomía helénica, proporcionaban una respuesta satisfactoria a las alteraciones anteriormente citadas. Tanto los genitales como las articulaciones de las extremidades inferiores se nutren de un torrente circulatorio común y ambos elementos anatómicos están unidos en su desarrollo y nutrición normal. De este modo, la integridad de los órganos genitales impone la ausencia de gota antes de la pubertad y si se traumatizan esos vasos en su origen se provoca impotencia y dolor en dichas articulaciones. Así la equitación prolongada, produce alteración genital y consecuentemente modificaciones articulares (11).

Esta sutil y atractiva teoría que defendía la implicación anatómica-sexual de la podagra no fue excesivamente comparada por los sucesivos discípulos del autor. Ni el metódico Sorano de Efeso cuyo tratado obstétrico-ginecológico es el principal documento sobre la materia hasta la Edad Moderna, ni el neumático-ecléctico Areteo de Capadocia, ni el mismo Galeno la defienden, al contrario la silencian y participan de otras teorías patogenéticas. Sin embargo, otros seguidores llevaron a sus últimas consecuencias las posibilidades nosológicas y terapéuticas. Su absolutismo les llevó a confirmar que la supresión de la función genital (Castración) sería la mejor prevención y terapéutica de la podagra (12).

Resulta difícil en estos momentos, resumir las características específicas de la doctrina helenística sobre la gota, por la dispersión de teorías al respecto. Casi todos los protagonistas de la medicina la explican, la tratan y confunden artritis, ciática, reumatismo y podagra. Habrá que esperar a Guillermo Baillou para obtener una diferenciación precisa entre el reumatismo, el catarro, destillatio o reuma (13). Todas las teorías tienen su base en los aforismos anteriormente citados y a pesar de que hay autores que diferencian y estudian individualmente los diversos síntomas de la podagra, la gran mayoría unen el reumatismo articular agudo y la gota, resumiendo los caracteres comunes de las dos enfermedades. Prácticamente la conside-

11).- P. Barceló "La gota" Laboratorio Syntex. pág. 12 y 13.

12).- La castración ha sido una técnica habitual en el tratamiento de la gota hasta el siglo XVII. Kurt Sprengel "Histoire de la médecine depuis son origine jusqu'au dix-neuvième siècle" (sin título) original. Traducida del alemán en la segunda edición por A.J.L. Jourdan, Paris 1815 (dedicada al Barón Larrey, cirujano de Napoleón). Biblioteca del Departamento de Historia de la Medicina de la Universidad de Valencia. B-107. B-115. "On abusait encore a un point étrange de la castration, qu'on considérait comme un moyen curatif non seulement dans les maladies des testicules et les hernies mais encore dans l'éisphantiasis, l'aliénation mentale et la goutte. Paul Ammann nous apprend que, de son temps, l'opération était fort usitée contre la podagre". Medicina Critica, Dicurs. 19, ed. Stadae, 1677, pág. 159.

13).- Amibal Ruiz Moreno. "Las afecciones reumáticas en la obra de Baillou. Pág. 85.

ran incurable, ya que entre los múltiples remedios farmacológicos utilizan la triaca, que se empleaba como panacea para prevenir y curar las mordeduras de serpientes, venenos mortales y enfermedades producidas por falta de higiene. A estas características se pueden añadir las metástasis viscerales de la gota que aporta Rufo de Efeso y el tímido intento de sangría en algunos momentos de la enfermedad (14).

La gota entró en Roma con la civilización griega. Si Grecia fué conquistada por las legiones romanas, la cultura griega con sus defectos y virtudes conquistaba Roma y los romanos empezaron a padecer la gota, pero desde el punto de vista médico, en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la podagra, no se avanzó nada. Se diagnosticó y se trató como lo hacían los médicos griegos y ni la "gestación" de Temisón ni las nuevas teorías galénicas sirvieron para modificar las bases de los aforismos. Se puede afirmar que se mejoró el tratamiento con nuevas invenciones, como la leche de burra por su efecto laxante, pero la débil eficacia ante la realidad les llevó a recomendar ... "la abstinencia total, durante un año, de vino, bebidas espirituosas y mujeres". Quizá la exclamación de Areteo de Capadocia sea el mejor resumen de esta etapa tan rica y fundamental en la historia de la medicina, cuando al referirse a la gota dice "solo los dioses conocen la auténtica causa de la podagra, el hombre solo puede intentar una curación de algún síntoma".

Galeno cita frecuentemente a la gota, pero escribió específicamente poco sobre ella. No diferencia el reumatismo de la podagra y afirma que la ciática y la gota son de la misma familia que la artritis. Sus teorías son evidentemente humoristas y defienden que el tofo gotoso se forma por prolongada permanencia de un humor crudo y espeso en las articulaciones. Como puede apreciar el lector, hemos pasado de un humorismo vago a una teoría humoral rígida. Para Galeno hay cuatro fuerzas protectoras en el organismo: una que atrae hacia un órgano determinado el alimento, la segunda fuerza lo retiene, la tercera lo transforma digiriéndolo, y la cuarta está encargada de eliminar los detritus. Como todas las partes del organismo no tienen la misma fuerza porque unas son más potentes que otras, hay una tendencia innata que lleva los detritus hacia las partes débiles. Por lo tanto, podagra sería un acúmulo de productos de deshecho. En cuanto al tratamiento, es partidario no muy convencido de la sangría para evacuar el humor y plétora, aplicando posteriormente purgantes y remedios contra el dolor (15).

Medicina Bizantina. Alejandro de Tralles.

Siguiendo el devenir histórico, Constantino I adquirió la grandeza de Roma y el saber médico pasó sin violencia a Bizancio. Así, la estima por la salud se constituyó en una de las principales preocupaciones y los médicos bizantinos heredaron la técnica helenístico-romana, fácilmente asquible por el dominio del griego bizantino. Nuevamente las costumbres, el modo de vivir, la higiene y las enfermedades de los romanos se trasladaron a Constantino I y la gota pasó a ser enfermedad de ricos emperadores, y los médicos, con el texto galénico en la mano, siguieron al pie de la letra las

14).- P. Barceló "La gota". Laboratorio Syntex. Pág. 14.

15).- Ibidem. pág. 15 y 16.

directrices del maestro. Galeno es perfecto en Bizancio. Su doctrina es intocable. Solamente desde el punto de vista terapéutico de la podagra, se logran algunas modificaciones, seguramente por el repetido fracaso de los tratamientos tradicionales.

La primera contribución importante, terapéuticamente hablando, es la utilización de la **hermodacta** o **colchico** en el tratamiento de la gota (16). Se atribuye tal idea a un médico alejandrino que vivió hacia la mitad del siglo V. Jacobo Psicresto, y que llegó a ser médico de León el Grande (457-474). La fórmula que le dió fama definitiva en el tratamiento de la gota es la siguiente: **Se prepara al gotoso con régimen alimenticio específico y se le da a beber en agua tibia cuatro escrúpulos de hermodacta y dos de escamonea** (aproximadamente 4'55 gramos). El carácter catártico y purgante de dicha planta era la base del tratamiento y por primera vez, esta droga entraba por la puerta de un tratamiento definitivo hasta nuestros días. Probablemente Psicresto conoció las propiedades del bulbo del colchico en los constantes viajes que realizó por Asia (17).

Mayor importancia que la anteriormente reseñada, tiene la obra de Alejandro de Tralles, en quien podemos apreciar la naturalidad en la observación de la enfermedad, propia de Hipócrates, que lo cataloga como médico práctico y la capacidad crítica, en algunos aspectos, a la obra de Galeno. Al igual que Psicresto, utiliza el colchico, aunque en dosis más leves y reconociendo sus efectos rápidos, opina que se producen recaídas gotosas más prolongadas y frecuentes después de la utilización de la hermodacta. No obstante, como testimonio de la medicina bizantina que conjuntamente con la medicina técnica, hacía amplias concesiones a terapéuticas y teorías mágicas y supersticiosas (práctica sudorreligiosa), vamos a repasar el tratamiento de la gota que propone Alejandro de Tralles: Se trata de un antídoto compuesto de mirra, de coral, de clavos de especia, de rastrojo, de peonía y de aristoloquia.

La utilización de dicho antídoto se inicia desde el mes de Enero hasta los cien días siguientes. Se interrumpe el tratamiento durante un mes, y se administra nuevamente durante otros cien días, al cabo de los cuales se suspende durante quince días, aplicando el brebaje cada dos días durante el resto de año.

Creo que el hecho de este largo tratamiento no es otro que el obligar al enfermo, a un régimen severo durante todo el año para impedir una copiosa dietética responsable de la gota. También, en el fondo esconde la gran verdad: la gota es una enfermedad que solamente se cura con un régimen estricto y continuo durante un tiempo lo más prolongado posible (18).

16).- **Colchico**: planta liliácea común en Europa y Asia. El bulbo y las semillas del *Colchicum autumnalis* son catárticos, eméticos e irritantes locales, y tóxicos a dosis elevadas. Su intoxicación se manifiesta por un síndrome coleriforme, con irritación de las vías digestivas, vómitos, deshidratación y colapso cardiaco y respiratorio. Existe un preparado idéntico al colchico en el papiro de Ebers. Su uso fue conocido en la Antigua Grecia, pero son Jacobo Psicresto y Alejandro de Tralles los introductores del colchico en Bizancio. Prontamente olvidado, es nuevamente reintroducido en Europa por el Barón Van Storch en 1763, en forma de extracto de azafrán de la ribera (*COLCHICUM AUTUMMALE*). Sobre la artritis gotosa es Want en 1814 quien identifica a la colchicina como componente activo de acción específica. 17).- P. Barceló "La gota". Laboratorio Syntex, pág. 17.

18).- Kurt Sprengel. "Histoire de la médecine depuis son origine jusqu'au dix neuvième

Medicina Escolástica. Arnau de Vilanova

Hemos procurado presentar a lo largo de este discurso, algunos testimonios básicos y fundamentales de médicos que opinaron y trataron al enfermo gotoso, porque así la evolución de conceptos y teorías resulta más clara y precisa. Veamos a continuación el legado escrito de un médico catalán que sirvió profesionalmente a pontifices (Bonifacio VIII, Benedicto XI, y Clemente V), y a los reyes de Aragón (Pedro III, Alfonso III y Jaime II), representante genuino de la medicina medieval escolástica, y que expuso su doctrina **more scolastico** en la Universidad de Montpellier. La obra de Arnau de Vilanova es amplia y diversa. En ella encontramos sus opiniones (base aristotélica, hipocrática y galénica), sobre fisiología, clínica, patología, toxicología, alquimia, higiene, dietética ... etc., y a pesar de atribuirle obras que no escribió, el **opus arnaldianum** es una manifestación típica del saber escolástico, en el que se conjugan el saber tradicional y la originalidad del autor. A veces, la sobria narración patográfica redactada para la formación del lector tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico (**consilium**) de Arnau da un testimonio exacto de su modo de pensar. No olvidemos que el **consilium** medieval tendrá como sucesor pocos siglos después la **observatio** del renacimiento (19).

Entre los opúsculos de carácter clínico que forman parte de la obra médica de Arnau de Vilanova figura uno titulado **Régimen de Podagra (Opera, Lyon 1509, folios 210-211)**, que lo podemos interpretar como una normativa terapéutica para esta afección, escrito con carácter consiliar. El texto se inicia con la frase **Régimen sit tale ...** y contiene una lista de alimentos prohibidos y otra de los recomendados; así mismo, reglas para la práctica de la sangría y una larga relación de remedios de la más variada índole, entre los que no faltan algunas concesiones a la magia, sobre cuya eficacia el autor no quiere pronunciarse; así, el cortar las patas a una rana y atarlas a los pies del gotoso, cuidando que la pata derecha vaya al pié derecho y viceversa; el mismo tratamiento es recomendado hacerlo con espolones de águila. En último caso, habría que recurrir al cirujano para cauterizar determinados puntos de las articulaciones afectadas. La autenticidad arnaldiana de este breve escrito se ve garantizada por la atribución unánime de diez manuscritos de los siglos XIV y XV, lo que también indudablemente significa una apreciable difusión de este texto.

Sin embargo, mayor divulgación y fama tuvieron los llamados **Canones de Podagra**: una colección de veinticuatro aforismos que en las ediciones de **Opera Arnaldi**, cierran el libro titulado **Aphorismi de ingeniis nocivis, curationis et preservativis morborum ...**, como lógica conclusión de una larga serie de consejos para diversas afecciones, ordenadas de **capite ad pedem**. Así aparecen también en las diez copias manuscritas de esta serie completa. Pero los aforismos de la podagra, forman también parte de la selección de aforismos dispersos que se recogen en cuatro manuscri-

sicles". Méd. des grecs pend. les 5 et 6 siècles. Pág. 215. "Il recommande en effet un antidote composé de myrrhe, de corail, de clous de girofle, de rue, de pivoine et d'aristoloche ... dans toute la durée de laquelle le malade a consommé trois cent soixante-cinq doses".

19).- Sobre la personalidad de Arnau de Vilanova, remitimos al lector a la obra de Juan A. Paniagua. "El maestro Arnau de Vilanova médico". Publicado en Cuadernos Valencianos de Historia de la Medicina y de la Ciencia. Vol. VIII Serie A. monografías. Valencia 1969.

tos y con mayor frecuencia (hay once copias que testifican esta unión de textos) se adhieren a esa otra colección aforística, más importante, más difundida que se titula **Meditationis parabolae**, que forman un apéndice al final de la misma.

En estos venticuatro aforismos (o mejor dicho veinte, ya que los cuatro primeros aluden a otras cuestiones), Arnau de Vilanova se limita a señalar que el frío y la fatiga hacen daño a las articulaciones de los pies, lo mismo que la ingestión de ciertas frutas, carnes, pescado, leche que se toma junto al vino, agua ingerida sin verdadera sed ... etc. Por el contrario son medidas terapéuticas positivas, pisar uvas en el lagar, caminar por terreno arcilloso, ingerir determinadas infusiones vegetales (nuez indica, salvia ...) y el sujetar a los pies del enfermo ramos de verbena.

He aquí, un ejemplo típico de la interpretación medieval del proceso gotoso. El carácter del aforismo y el género consiliar son expresiones bien elocuentes del pensar medieval en un médico, que trató a pontífices y reyes, y que fué estimado notablemente como mente privilegiada por su actuar médico, gozando, como era tradicional, de gran influencia en palacios y de grandes privilegios como reconocimiento a su ciencia médica.

Hasta aquí, señores, he presentado un breve resumen de las teorías que sobre la podagra dieron los médicos desde el siglo V a. de J.C. hasta los últimos eslabones de la Edad Media. La teoría humoralista y la doctrina catarral explican la clínica gotosa, y el peso de esta teoría se deja sentir en toda la medicina medieval, agotando la capacidad inventiva y las posibilidades de una originalidad. Siglo tras siglo, se han repetido las mismas teorías y parecidos tratamientos, agotándose el poder de experimentar y crear nuevas hipótesis. Probablemente el médico romano, el bizantino, el árabe, el judío y el cristiano se sintieron completos y perfectos con Hipócrates y Galeno. Pero cuando el hombre se hace burgués, independiente, con ansias de experiencia personal, crítico y se muestra cansado de tanta repetición y de la transmisión docente que recibía en las universidades; es decir, cuando el hombre quiere hacerse moderno, entonces intenta cambiar, experimentar y crear. Veamos como desarrolla este difícil cambio. No fué fácil la ruptura ... pero la hubo hasta cierto punto y aunque el peso del corpus helenístico-romano siguió presidiendo el saber médico, las excepciones fueron importantes.

* * *

Renacimiento. Paracelso

Uno de los ejemplos más característicos de lo que significó el Renacimiento en el contexto europeo, es la figura de **Paracelso**, representante genuino del espíritu antitradicional de la época. En permanente conflicto con la analogía y la poderosa razón del "magister dixit", Paracelso repudió públicamente la tradición médica helenístico-romana y se sintió llamado a crear algo nuevo que pudiera ratificar las exigencias de una medicina que bullía en su mente y que necesitaba el mundo moderno. Acentuando la observación del mundo y de la enfermedad y experimentando la naturaleza con nuevas bases creó un nuevo proceder y unas teorías

diametralmente antagónicas a la medicina tradicional. Con Paracelso la química se convierte en guía par estudiar el cosmos y el microcosmos humano. De este modo, si Paracelso entendió de modo diferente la patología tradicional, lógicamente también la gota tendría una explicación de nuevo corte y una terapéutica más acorde con la modernidad (20), por tratarse de una enfermedad común, corriente, clásica y estudiada tanto clínica como terapéuticamente según el saber tradicional.

La obra que nos pone en camino de comprender la nueva patología de la gota está contenida en el **Das Buch von den tartarischen Krankheiten**, que se publica hacia 1539 en Carintia, reeditada en Bohemia y dedicada a su amigo de juventud, el teólogo y jurista Johann von Brant (21). Las enfermedades tartáricas son un claro exponente de la novedad patológica. El concepto de **tártaro** hace referencia a los depósitos de los toneles de vino, al infierno y sus torturas, manifestando alteraciones desconocidas e incompatibles con la doctrina humoral. Lo que en principio se defendió como flujo de humores, Paracelso lo asimila como reacción química, en la que el ácido desempeña un papel primordial en el mecanismo de la digestión. El tártaro es un proceso local y específico, producto de la actuación de la sal, principio paracelsiano que comporta materia dura y principio de dureza que configura la materia. El tártaro aparece como producto de un proceso digestivo íntimamente relacionado con la misión particular del órgano de la digestión: el estómago. A través de una modificación local y específica, las diversas regiones o centros del organismo imponen la existencia de tártaros diferentes según el origen de su formación. Así, desde la primera digestión en la boca se pueden producir productos de desecho que en forma de tártaro afecta a los dientes, en forma de carroña, dolor, amargor ... (**Faulung der Biller**). La segunda digestión en el estómago, donde tiene lugar un determinado tipo de procesos químicos que actúan sobre la comida venida del exterior y libera un tártaro específico que al extenderse por la mucosa gástrica provoca quemazón, pesadez, compresiones y tormentos ... Sucesivamente el tártaro de los diversos órganos se desarrolla en el pulmón, el riñón, en el cerebro, en el corazón y en los conductos biliares, ya que cada uno de estos elementos anatómicos selecciona una porción específica del bolo alimenticio. De este modo, cada órgano es su personal estómago y lógicamente una parte de este alimento se asimila y la otra es eliminada en forma de residuos, porque disponen de un sistema específico de eliminación: el estornudo de la nariz permite la evacuación de detritus del cerebro, la bilis los evacua en el estómago, la tos elimina los productos desechables de la digestión pulmonar, los riñones en la vejiga por medio de depósitos minerales contenidos en la orina. Del mismo modo, la ciática, la artritis y la gota son manifestaciones tartáricas de las digestiones específicas que tienen lugar en los músculos y en los nervios. De esta manera, aquella vieja teoría de defensa que la causa de la enfermedad se debía al fluido catarral corrosivo que destilaba el cerebro y que atravesando los agujeros de la base del cráneo llegaba a los diversos órganos del cuerpo humano, quedaba sustituida por obra de Paracelso por la teoría local de separación que libera la

sal, concretamente una sal mineral, y que provoca la lesión o enfermedad en una zona determinada del organismo. Todo lo que corre es igual a sal. El tártaro es una mutación anatómica en la que la potencia digestiva local se hace visible ante la acción invisible del agente patógeno y la impotencia del organismo, apareciendo así la obstrucción tartárica en los más diversos conductos del cuerpo humano y las consecuentes formas de piedra que se forman en articulaciones, músculos y tendones.

Con esta nueva teoría, vamos a resumir las seis características específicas que definen la enfermedad según el concepto de **Tártaro** (22).

- 1.- La enfermedad es algo concreto. No es desequilibrio humoral.
- 2.- La enfermedad es exógena y proviene de materia no digestible que llega al organismo a través de la comida sólida y la bebida.
- 3.- La enfermedad se puede definir en términos químicos. Es un desorden metabólico que impide al organismo separar lo puro de lo impuro en la nutrición.

4.- El proceso es auténticamente químico.

5.- La enfermedad es un proceso local y tardíamente general.

6.- La enfermedad provoca cambios anatómicos en el organismo.

Con estos escuetos principios, abreviados en razón de la complejidad de Paracelso, se abre el camino de la patología nueva como base eminentemente química, tanto desde el punto de vista local como etiológico.

Lo que para el Corpus Hippocraticum era una fluxión humoral ahora es un proceso químico y metabólico y los depósitos tartáricos se encuentran tanto en la naturaleza (vetas minerales y petreas) como en la luz de los canales interiores del cuerpo humano.

En los referentes a la gota, Paracelso duda e incluso se contradice. En un principio interpreta la enfermedad como derrame catarral de un flujo acuoso que inicialmente se forma en el estómago como consecuencia de una digestión de alimentos impuros, no aclarando si se trata de una afección sulfurosa, mercurial o salina. Más tarde, sin embargo, la gota entra dentro de las llamadas enfermedades tartáricas dependiendo directamente de la sal y su digestión.

Paracelso rompió la tradición. Paracelso abrió una nueva ventana en el cansado mundo de la patología humoralista por el que entró el aire fresco de la química. Tendremos que esperar a sus sucesores, los iatroquímicos, y concretamente a Van Helmont para que la aproximación observadora de la naturaleza por parte del médico y el desarrollo de una inicial patología química cambie lentamente el mundo de la medicina tradicional y aparezca la patología moderna.

Así pensó Paracelso, genuino representante de la condición espiritual del hombre capaz de mutación brusca en las interpretaciones que propone cuando considera científicamente la realidad que le rodea. Pero en el renacimiento, hubo dos tipos de hombres: los pocos que rompieron con la tradición drástica y a veces violentamente y los que no lograron despegarse del lastre helenístico-romano, presentando un actuar jánico. Como dice Lain ... **era la hora en que el hombre ya no era medieval, no sabía aún ser**

moderno y sentía en el fondo de su alma ese noble desamparo” (23). Veamos otro personaje típicamente renacentista, que significó mucho en el campo de la cirugía francesa y universal y que curiosamente en su quirúrgico actuar, nos dejó su pensamiento sobre la gota. Me estoy refiriendo a Ambroise Paré, el hombre que elevó la cirugía francesa al campo que le correspondía, sacándola del intrusismo y de la banalidad.

Ambroise Paré

Paré no fué médico. Solamente fué cirujano. Gran parte de su quehacer quirúrgico lo desempeñó en el campo de la cirugía militar al servicio del ejército francés. Su opinión sobre la gota se concreta en una obra que lleva por título **“De la enfermedad artrítica, vulgarmente llamada gota”**, (24) que consta de veintinueve capítulos y que se editó conjuntamente (parece ser que no ha habido nunca una edición separada) con sus obras reunidas: **Oeuvres**, que se edita en 1575.

La primera conclusión que se puede obtener después de una lectura atenta y minuciosa de esta obra es que Paré, como gran parte de la medicina tradicional galénica, no diferencia la afección reumática de la gota:

“Artritis o Gota, es una enfermedad que aflige y destruye principalmente la sustancia de las articulaciones con una materia virulenta, acompañada de cuatro humores: debido a esto, es llamada artritis, por los griegos y **morbus articularis** por los latinos, aplicándose este nombre a todas las articulaciones. Pero el vocablo Gota, que es francés, puede haberle sido colocado, porque los humores destilaban gota a gota sobre las articulaciones, o porque a veces una sola gota de este humor origina un dolor muy grande” (25).

Diferencia la gota natural de la gota sífilítica (lesiones articulares de esta enfermedad) y como responsables etiológicos cita el estado social (en los ricos porque no trabajan, comen y beben desmesuradamente), estacional (en el año (más frecuente en otoño y primavera), edad y sexo (está de acuerdo con los aforismos hipocráticos, excepto en el caso concreto de los eunucos, afirmando haber observado a castrados con gota, observación también hecha por Galeno). Respecto a la mujer cree que la menstruación es una purgación de todo el cuerpo y su persistencia causa de que no aparezca la gota. En cuanto al factor hereditario, concede gran importancia a la primera generación aunque no cree que sea enfermedad hereditaria

23).- Lain Entralgo P. **“Historia de la Medicina Moderna y Contemporánea”** Editorial Científico Médica. Medicina del Renacimiento.

24).- Anibal Ruiz Moreno. **“Las afecciones reumáticas en la obra de A. Paré”**. La obra quirúrgica del gran cirujano francés, Ambrosio Paré, es bien conocida por la mayoría de los médicos. Su obra reumatológica es prácticamente ignorada. He utilizado para estudiarla, las **“Oeuvres Completes d’Ambroise Paré”**, Paris 1840, publicadas por J.F. Malgaigne, que es, sin duda alguna, la mejor y la más completa de todas las ediciones. Los conocimientos de Ambrosio Paré sobre las afecciones reumáticas se encuentran en el libro XXI de la edición de Malgaigne, titulado **“De la enfermedad artrítica, vulgarmente llamada gota”**. Este autor hace notar que no conoce edición separada de este libro, aparecido por primera vez, en la gran edición de 1575. Esta obra consta de 29 capítulos y en él se encuentran citados los siguientes autores: Aecio, Avicena, Ovidio, Horacio, Galeno, Hipócrates, Aristóteles, Metrius, Gordon, Celso y Cristóbal I’André.

25).- *ibidem*, pág. 7.

porque puede haber gotosos con padres sanos e hijos sanos de padres gotosos, debido a la corrección del semen masculino por el femenino y a la temperatura de la matriz. La enfermedad es más grave cuando el gotoso es hijo de padres gotosos o cuando ha sido engendrado durante el ataque de gota ya que el semen proviene del organismo y consecuentemente sería un semen gotoso. Una forma de vida tendente a copiosa y variada alimentación engendra una cacoquimia específica que corrompe la facultad digestiva y consecuentemente aparecen crupezas, obstrucciones y serosidades que se depositan en las articulaciones. Por otra parte, el exceso de bebidas y los prolongados y repetidos coitos provocan una disminución del calor innato, por la eliminación de gran cantidad de espíritus que se eliminan con el esperma. Probablemente, una muestra efectiva de la ancestral fisiología de Paré y sus cotáneos es la siguiente cita: "Los que han perdido una parte de su cuerpo como un brazo o una pierna o si está atrofiada, no deben comer ni beber tanto como lo harían si su cuerpo estuviera completo; porque el alimento que tenía el hábito de ir a ese lugar, a menudo fluye a las articulaciones y causa la gota" (26).

Reconoce que desconoce el humor productor de la gota ya que nunca supura, produce dolores más agudos que los otros humores y provoca nudos en las articulaciones, dejando una materia yesosa incurable (tofos gotosos). "La materia que produce la gota puede provenir del cerebro o del hígado. Si proviene del cerebro, es la pituita, serosa, clara y sutil acompañada de un virus invisible, que fluye por la tónica de los nervios y tendones debajo del cuero musculoso que cubre el cráneo por dentro del agujero occipital. Este humor origina las gotas frías ya que la pituita es un humor frío. Si se origina en el hígado, fluye por las arterias y venas, cargadas abundantemente de humores que no pueden contener debido a su cantidad o por su viciosa calidad. En este caso el virus productor de la gota se encuentra contenido en la masa sanguínea que contiene los cuatro humores. Las gotas producidas de esa forma son calientes. A veces pueden provenir los humores de las dos partes y acepta la existencia de gota caliente y gota fría en el mismo enfermo. Así, por ejemplo, se puede ver gota caliente en la rodilla y fría en los pies; o también gota caliente en una articulación y al día siguiente gota fría en el mismo lugar. Esto obligará a modificar la terapéutica de acuerdo a este cambio. Según algunos la flujión desciende del cerebro entre la piel y la carne, a las articulaciones hasta las de los dedos de los pies; y tal flujión procede lentamente, al contrario del humor caliente, cuya flujión se hace rápidamente y con dolor" (27).

Como tratamiento recomienda la sangría durante el periodo agudo, los diuréticos (hinojo, acedera, perejil, granilla), provocación artificial de evacuaciones, purgaciones del cerebro tanto en forma líquida como sólida, purgantes, perfumes, triaca, vomitivos, régimen alimenticio y tratamiento local.

Como hemos podido ver, la teoría humoral y la doctrina catarral estaban firmemente presentes y permanentes en 1575, a pesar de los veinte siglos transcurridos desde su primera invención en el siglo V a. d.

J.C., No obstante, no debemos juzgar a Paré por esta obra en solitario. La contribución de Paré más fundamental radica en la cirugía. De todos modos, es un testimonio más de la evolución de esta enfermedad en el transcurso del tiempo. Paracelso y Paré son dos testimonios coetáneos de la interpretación que dos hombres ligados a la medicina y al enfermo dieron sobre la enfermedad. Su puesto en la historia del saber médico es intocable y su postura sobre esta enfermedad queda en manos del lector.

* * *

Thomas Sydenham

Si la iatromecánica y la doctrina iatroquímica hicieron avanzar tanto el conocimiento de la patología humana como la descripción de los signos clínicos específicos (la observatio renacentista está presente cada día con más fuerza), no debemos olvidar, en modo alguno, el importante papel desempeñado por algunos clínicos, herederos del pasado e independientes al mismo tiempo, que exploraron empíricamente aquella realidad sensible, unas veces de modo aventurero y otras veces bajo las reglas del empirismo racionalizado. El afán de novedad y la sediente necesidad de experiencia que arde en el espíritu del hombre moderno renacentista impulsa a buscar lo que anteriormente no había sido visto. De este modo, podemos distinguir dos grupos de médicos: los que progresan en el contexto tradicional helenístico-romano con base en la patología de Galeno y los que necesitando espiritualmente una ruptura con la tradición, reforman el pensamiento nosográfico, con las espaldas en la antigüedad y con la frente en el mundo moderno, y cuyo más genuino representante es el gran clínico inglés Thomas SYDENHAM (1624-1689). Le llamaron el "Hipócrates inglés" aunque fué uno de los hombres que más trató de distanciarse del médico de Cos y cuyo "hipocratismo" se diferenciaba ostensiblemente del tradicional. Sydenham padeció la gota y su descripción del proceso gotoso ha pasado a la historia dentro de ese concepto que denominamos exposición magistral. Si Sydenham no logró ordenar un Patología Especial correctamente elaborada, sí podemos afirmar que su experiencia clínica brilló a gran altura en descripciones nosográficas independientes. Para Sydenham la enfermedad es "un esfuerzo de la naturaleza para eliminar la materia morbosa, procurando la salud del enfermo con todos sus medios" y la primera tarea del médico consiste en describir correctamente la enfermedad para reducirla a la especie morbosa que corresponde, es decir, conocer por experiencia los signos patognómicos y los accidentales para establecer la posible relación entre la aparición del morbo, el carácter agudo o crónico, la época del año y los accidentes de la atmósfera. Veamos brevemente algunas características específicas de la podagra sydenhamiana.

El texto que hemos manejado para lograr una interpretación correcta de la nosología gotosa de Sydenham es el "Tractatus de Podagra et Hydrope" incluido en el tomo segundo de Opera Médica de Sydenham que se publicó en Génova en 1723. Es un breve tratado de treinta y dos páginas escrito en latín que consta de una dedicatoria a Thomas Short, médico del

26).- Ibidem, pág. 24.

27).- Ibidem, pág. 13.

Colegio Médico de Londres, y que se inicia con una cita de Bacon que dice: "NON FINGENDUM, AUT EXCOGITANDUM, SED INVENIENDUM, QUID NATURA FACIAT AUT FERAT" (28). En las primeras líneas se ocupa de la constitución morfológica del presunto gotoso: "Todos tienen una constitución lujuriosa y ansiosa de mujeres, y gozan de las mejores y más ricas tramas de la vida" (29).

A continuación expone la sintomatología clásica del ataque agudo: "La víctima se acuesta y duerme en buen estado de salud. Aproximadamente a las dos de la mañana se despierta con un dolor agudo en el dedo gordo del pie o, en casos más raros, en el talón, tobillo o empeine. Este dolor es parecido al de una dislocación y, sin embargo, las partes afectadas se sienten como se se hubiera vertido en ellas agua fría. A continuación aparecen temblores y escalofríos con algo de fiebre. El dolor, que al principio era moderado, se hace más intenso, y con ello aumentan los temblores y escalofríos. Después de cierto tiempo todos estos signos alcanzan el punto máximo y quedan asentados en los huesos y ligamentos del tarso y metatarso. Tan pronto se experimenta un violento estiramiento y desgarramiento de los ligamentos como aparece un dolor penetrante o presión y tirantez. Mientras tanto, la sensibilidad de la parte afectada es tan aguda y vivaz que no puede soportar el peso de la ropa de la cama ni los pasos de una persona que ande por la habitación. La noche transcurre entre sufrimientos, insomnio, movimientos de la parte afectada y cambios continuos de postura" (30).

Después de meditar este texto, podemos comprobar que el proceso morboso no es producto de alteración de los humores, sino la explicación de hechos que se pueden observar empíricamente. La base patológica de la enfermedad, la "especie morbosa", explicaba la existencia de una patología que podía afectar a unos individuos determinados rodeados de circunstancias comunes o similares. Era fija e inevitable y se presentaba en cualquier lugar y en cualquier tiempo, dotada de propiedades específicas. Así, la "especie morbosa" significaba la puerta de entrada al gabinete de pintura, en el que la enfermedad era pintada, como si de un modelo se tratara, por el médico moderno, pudiendo ordenarla, estudiarla e identificarla en las coordenadas del espacio y el tiempo. De este modo, los más leves matices pasaban al lienzo como signos clínicos peculiares, constantes (patognomónicos) y accidentales (origen accidental o idiopático).

Sydenham centra el proceso morboso esencial desconocido de la gota en la **materia pecante o materia generadora de podagra**. Creo que uno de los aspectos más interesantes de esta descripción clínica es lo que ocurre al día catorce del ataque agudo: "... la orina está más colorada dejando un sedimento rojizo lleno de algo parecido a arenillas y el enfermo no es capaz de devolver por la vejiga ni siquiera la tercera parte de todo lo que ha bebido" (31). Insiste, confirmando los Aforismos hipocráticos, que la podagra no

28).- T. Sydenham "Opera Médica". Tomo II. Ginebra 1723. "Tractatus de Podagra et Hidrope". Biblioteca de la Facultad de Medicina de Madrid, 616.
29).- Ibidem, pág. 459. "Constitutionem habent omnes luxuriantem ... vitae stamina".
30).- Ibidem, pág. 460. "Sanus lecto somnoque ... Quasi perpetua".
31).- Ibidem, pág. 461. "Ad quatordecim primos dies ... per vetricam reddit".

afecta a las mujeres "a no ser que sean viejas" ni a los niños ni a los jóvenes de poca edad.

Uno de los aspectos más fundamentales que aporta el texto de Sydenham es la presencia de las complicaciones gotosas y de su posible tratamiento:

"Pero ahora, no debemos omitir el notar, que si la gota es inveterada e inclina al paciente a desmayarse, a tener cólicos, diarreas, y síntomas similares, apenas se va a escapar de ser destruido por uno de los ataques a no ser que haga ejercicio al aire libre. Esto es tanto más importante por el hecho que mucha gente gotosa ha muerto de estos síntomas, a los cuales se han visto propensos por estar confinados en sus habitaciones, y especialmente por estar en cama, mientras que si hubieran estado dispuestos a sobrellevar la fatiga de andar en coche durante la mayor parte del día, no hubieran sucumbido a su destino tan pronto; porque aunque el que está acostado con dolor en las articulaciones únicamente, puede encerrarse en su dormitorio, pero si aquel que está atacado de dolores violentos, está atacado de vómitos y otros ya mencionados síntomas, lo imitará haciendo lo mismo, pondría en peligro su vida. Es mejor para nosotros que cuando el dolor es tan violento que es cuando el paciente menor soporta el movimiento y menos lo desea; el dolor que es el remedio más amargo de la Naturaleza asegura su vida".

La precisión clínica de Sydenham traduce el sentido patológico de su sufrimiento particular y de la gran experiencia clínica que desborda los conocimientos semiológicos hasta el presente. Reconociendo el peligro grave de la evolución progresiva y de las complicaciones prosigue:

"Con respecto a los síntomas de la gota tenemos que dedicarnos primero a aquellos por los cuales la vida del paciente está en peligro: tales como debilidad del estómago con cólicos como si fuesen ocasionados por gases. Esto sucede a aquellos que han sufrido de gota durante muchos años o la han provocado por cambiar licores espirituosos por licores refrescantes y poco fuertes; o finalmente habiendo aplicado emplastos repelentes a las partes afectadas para mitigar el dolor. Por cualquiera o por todas estas razones, la causa material de la enfermedad, que se hubiera podido radicar en las articulaciones, se ve arrojada a los intestinos. Durante los ataques de los últimos años, yo he probado muchas cosas para disminuir los síntomas. Pero nada dió tanto resultado como un pequeño trago de vino de las Canarias, tomando de vez en cuando, cuando la debilidad y deseos de vomitar eran más opresivos. Ni vino francés tinto, ni triaca de Venecia, ni ningún otro cordial es (tanto como yo sé) igualmente efectivo. Pero nosotros no debemos imaginarnos que ya sea el vino en cuestión o cualquier otro cordial pueda en absoluto preservar al paciente si se deja de lado el ejercicio".

"Puede suceder que la materia que ocasiona la gota, por no haber sido arrojada sobre las articulaciones traiga consigo diarrea. Si esta no es la crisis de un ataque particular y si a pesar del laúdano y del ejercicio (el primer remedio al que debemos recurrir en diarrea) que recién ha sido recomendado, la descompostura sigue, y si está acompañada por cólicos, etc. el único remedio conocido por mí es un transpiración provocada por remedios apropiados. Si esto sucede por dos o tres días seguidos y por dos o

tres horas por día de mañana y de tarde, la diarrea será reprimida y el excitante de la enfermedad se ve arrojado a los miembros. De este modo me curé hace algunos años, después que imprudentemente me puse en el camino del peligro por tomar agua fría como bebida común y esto después que busqué ayuda en vano, con cordiales y astringentes".

Y como consecuencia de todo lo apuntado hasta el presente, anuncio la complicación que abre las puertas a la futura investigación y al futuro diagnóstico exacto de la gota:

"Más aún, debe notarse que todas las personas gotosas cuando han luchado mucho tiempo con la enfermedad, están propensas a cálculos en los riñones y están acostumbrados (algunas veces en el acmé, pero generalmente en el descenso del ataque) a estar atacados con dolores nefríticos. Esto trae debilidad al mismo tiempo que dolor, aunque la fuerza se gastaba demasiado anteriormente. En este caso, abandonando todos los demás remedios, que tome un galón de leche con vino enseguida, donde han sido hervidos dos onzas de raíces de malvavisco, y luego que confeccione la siguiente lavativa: raíz de malvavisco una onza, hojas de malva, raíz de lirio, cañarroya, branca-ursina (un puñado de cada una), manzanilla, linaza, fenogreco (media onza) y agua. Hierva hasta que quede media libra. Disuelva el licor colado: azúcar de cocina, jarabe de malvavisco (dos onzas). Mezcle y haga enema".

La existencia de cálculos renales, la posibilidad de litiasis renal (todavía no hablamos de ácido úrico ni de hiperuricemia) nos hace afirmar después de meditar este texto de Sydenham que además de la importancia "per se" de la gota, las consecuencias, complicaciones y riesgos que ellas comportan hacen imprescindible un correcto tratamiento. El enfermo puede presentar lesiones definitivas en huesos y articulaciones, hinchazones, subluxaciones, artrosis deformantes, artritis, litiasis úrica, nefropatía crónica intersticial y por último, dato de reciente aportación, la implicación de la hiperuricemia como factor de riesgo para la arteriosclerosis son frecuentes acompañantes de la gota. No olvidemos que la American Heart Association incluye la gota entre los factores de riesgo de la arteriosclerosis.

La parte final de la obra que estamos comentando está dedicada al tratamiento de la gota por medio de remedios externos. Nuevamente la observación personal y la experiencia clínica son base de su exposición clínica y terapéutica. También, en este caso, el rostro del médico inglés vuelve al orto hipocrático de la medicina. Veámoslo:

"Si alguno requiere remedios externos para aliviar el dolor de la gota, yo no conozco ninguno para darle. Con excepción de refrigerantes y remedios repercurivos (el uso de los cuales he demostrado que es peligroso) he probado muchos, en mi caso como en el de otros. Más aún confidencialmente afirmo, que la mayor parte de ellos que la gente supone han muerto de gota, han muerto de remedio más que de la enfermedad; una afirmación que está basada en la observación. Pero si alguno quiere probar las virtudes de tales medicinas externas que están reputadas como indudables anodinos, que se guarde de usarlas al final de un ataque, cuando el dolor está por cesar de por sí". "Por esta razón durante muchos años lo he evitado. Una cataplasma hecha con pan blanco, azafrán y una pequeña cantidad del aceite de las rosas, me ha hecho más bien que otra cosa. No obstante, al

principiar un ataque no me hizo nada. De aquí, que si el dolor es muy violento el paciente hará mejor en quedarse en cama hasta que haya cedido un tanto, en vez de usar anodinos. Pero no va a estar de más tomar un poco de láudano al anochecer, si el dolor no se puede soportar. Si no es así, es mejor omitirlo". "Pero como estoy hablando de remedios externos, debo decir algo de un cierto musgo indio, llamado Moka, que tiene un nombre, en los últimos años, en la cura de la gota, si se lo usa para chamuscar la parte afectada. Aunque esta clase de remedio pertenece a los Indios del Este, y se considera totalmente desconocida para los europeos, es verdad que si miramos las escrituras de Hipócrates nos dejó más de dos mil años atrás, encontraremos que es aún más viejo con nosotros. En su excelente tratado De las Afecciones, cuando trata de la ciática, dice:

1.- "Si el dolor se fija en un punto especial y persiste sin que los medicamentos puedan eliminarlo, se cauterizará el lugar doloroso cualquier que sea; la cauterización se hará con una moxa de lino crudo".

2.- "Conviene aquí los mismos medios que se utilizan para la artritis; la enfermedad es larga y dolorosa, pero no mortal. Si el dolor queda fijado en los dedos gordos, se quemará las venas del dedo un poco más arriba del cóndilo, y se los quemará con lino crudo".

Esta obra magistral, termina con dos párrafos, dignos de la honestidad de quien los escribió:

"Vd. tiene ahora todo lo que he descubierto hasta ahora en el tratamiento de esta enfermedad. Si alguno objeto que hay muchos remedios específicos para la gota, puedo confesar libremente que se encuentra más allá de mi sabiduría, y también temo que los que los poseen ignoran lo que yo sé. Para terminar, el método, que aquí publico, descansa en la evidencia de los ya mencionados fenómenos, un método que he seguido conmigo mismo y con otros, y he experimentado alivio. En cuanto a una cura radical, una cura perfecta, y una cura por la cual el paciente podría librarse aún de la disposición a la enfermedad, esto se encuentra, como la Verdad en el fondo del pozo, y tan profundo está en los más recónditos escondrijos de la Naturaleza, que yo no sé cuando ni por quién va a ser traído a la luz. No obstante, espero, que en este tratado he contribuido algo al beneficio de la humanidad; aún, si sólo he señalado fielmente las rocas en las cuales yo y otros han naufragado; y también si he exhibido el mejor método conocido hasta ahora. Mientras tanto hasta que un descubrimiento que es justo que se espere que deleitará más que a otros médicos, se lleve a cabo, tome Vd. este pequeño trabajo de buena fé. Si otros no lo hacen, conozco el temperamento de los hombres demasiado para estar desilusionado. También siento demasiado fuerte el principio del deber para abatirme.

Si el tormento severo, la inhabilidad de moverse, y otros males del cuerpo que he sufrido durante la mayor parte de mi vida (sin decir nada de la pérdida pecuniaria que mi mala salud ha causado al impedirme muchas veces ejercer mi profesión) tuvieran el efecto de procurar para otros alivio y liberación del dolor, consideraré que he obtenido alguna ventaja de las aflicciones de esta vida, cuando llegue el tiempo de cambiarla por otra mejor" (32).

La gota en la actualidad

Históricamente hablando, los primeros lustreros del siglo XX confiaban la medicina o el enfermar humano planteando los razonamientos científicos desde el punto de vista anatomoclínico, fisiopatológico y etiopatológico. Estos puntos cardinales, expresión elocuente de sólidas escuelas, daban razón con base científica al actuar médico, sirviendo de base a una diagnosis y terapéutica amplia y progresivamente efectiva. Bien es verdad, que Freud y el psicoanálisis intentaban una nosología diferente que fuera la base del conocimiento de algunos aspectos de la patología orgánica, pero la microbiología, la anatomía patológica, la fisiopatología y la inmunología constituían la solidez científica que guiaba la medicina de la época. Con éste progresivo poderío técnico la mente del médico podía penetrar en el enfermo desde aspectos bioquímicos y biológicos nuevos con los que podía iniciar un conocimiento distinto de algunos morbos desconocidos o deficientemente interpretados clínica y terapéuticamente. (33)

Para comprender ésta nueva tentativa historicomédica, hay que partir de un hecho inamovible: la enfermedad es un desorden orgánico. A este aserto podemos añadir, como dice Lain que "la enfermedad como desorden orgánico consiste en la concepción unitaria, en términos de patología molecular, de todo lo que acerca de la afección morbosa ha ido enseñando la investigación etiológica, anatomopatológica y fisiopatológica de los últimos cincuenta años; por tanto, en la unificación patológica molecular si vale decirlo así, de las tres mentalidades que para explicarla científicamente surgieron a lo largo del siglo XIX, la anatomoclínica, la fisiopatológica y la etiopatológica". Al referirme concretamente a la patología molecular la entiendo como vía terminal de los diversos campos en que científicamente puede ordenarse la etiología como proceso biofísico y bioquímico. Pues bien, dejando a un lado los aspectos etiológicos microbiológicos y sociales, voy a detenerme en el aspecto genético y concretamente en el error congénito del metabolismo, para entender con cierta precisión la estructura del saber científico del progreso gotoso. (34)

ERROR CONGENITO DEL METABOLISMO:

Un hecho es claro: el campo médico estimula constantemente la investigación bioquímica. La bioquímica estudiando la enfermedad logró estímulos suficientes para su enorme progreso. De ahí, la fecunda y fundamental interdependencia entre ambas. Si toda enfermedad tiene un origen bioquímico o molecular, el estudio de diversas características de las alteraciones bioquímicas de la especie morbosa, ha conquistado el conocimiento exacto de la etiología de alguna de ellas con el consiguiente progreso

La descripción de Sydenham de la gota, estableció definitivamente los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico diferencial entre artritis gotosa y otros tipos de artritis. Es uno de los trabajos clásicos de la Historia de la Medicina, y señaló el camino para la moderna investigación sobre las características clínicas de la enfermedad.

33).- Lain Entralgo P. "Historia de la Medicina" Salvat 1978. (La enfermedad como desorden orgánico). pag. 611.

34).- Lain Entralgo P. "Historia Universal de la Medicina". Tomo VII. (Bioquímica y Medicina) Francisco Grande Covan. pag. 165.

en su diagnóstico y terapéutica. Un ejemplo típico es el E.M.C. Este nuevo concepto patológico aparece en la literatura médica en Inglaterra cuando el Royal College of Physicians publicaba en 1908 las conferencias que un año antes había dictado el eminente clínico A. E. Garrod. En las Croonian Lectures Garrod presentó, ilustrando su comunicación, un determinado tipo de enfermedades unidas por el vínculo característico de poseer una anomalía bioquímica con alteración hereditaria comprobada por las recientes teorías mendelianas sobre la herencia. Estas enfermedades eran fundamentalmente la alcaptonuria, cistinuria, albinismo y pentosuria. Garrod sugirió que determinadas personas tienen un contenido genético diferente a los demás que se manifiesta en forma de diferencias metabólicas que se transmiten hereditariamente. Aún más, el mecanismo íntimo de la génesis de las enfermedades citadas, postuló Garrod, podría ser una alteración enzimática o la ausencia de un enzima determinado, esencial para un proceso bioquímico que condiciona un metabolismo normal o patológico. (35)

Esta incipiente explicación patológica fué el punto de partida de conjunción colaboradora, estrechando conceptos, de dos disciplinas biológicas básicas como son la enzimología y la genética. Si la enfermedad está producida por un desorden enzimático condicionado genéticamente, resulta que los enzimas y los genes, serán la base de una nueva patología que progresivamente desarrollará un largo e inacabado vuelo a lo largo de todo el siglo XX.

A pesar de todo, la sugerencia patológica de Garrod, no fué suficientemente valorada en su momento, quizá porque su autor se adelantó con ésta hipótesis al nivel de su tiempo, quizá porque la publicación era sóla y cuatro curiosidades médicas que despertaron un interés muy local en la clase médica. Sin embargo, debemos afirmar que esa condición permanente heredada debida a una anomalía enzimática primaria es un concepto básico en la nueva patogénesis moderna. De este modo lo reconocía Beadle en su discurso de recepción del Premio Nobel en 1958: "A lo largo de este prolongado y tortuoso camino, primero con la **Drosophila** y más tarde con la **Neurospora**, hemos redescubierto lo que Garrod había visto claramente, tantos años antes. Pero ahora conocemos sus trabajos y estamos seguros de haber añadido a ellos algo nuevo. Hemos trabajado con un organismo más favorable y hemos conseguido producir, casi a voluntad, defectos metabólicos innatos para casi todas las reacciones que podíamos realizar a través

35).- Garrod Sir Archibald Edward. (1857-1936). Médico inglés especialista en Patología Química. Nació en Londres, graduado M.A. y M.D. en Oxford. Desempeñó varios puestos en el Hospital de San Bartolomé. Llegando a ser en 1903 assistant y después médico definitivamente del mismo centro. En 1920 sucedió a Osler como profesor regío de medicina en Oxford, retirándose en 1927. Garrod investigó sobre problemas reumatológicos y publicó "A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis". (1890), pero es especialmente conocido por su trabajo sobre pigmentos urinarios, enfermedades metabólicas, y predisposición a la enfermedad. Sus principales trabajos son: "Imborn errors of Metabolism" (1909) y "The Imborn Factors in Disease" (1971).

Estos títulos hacen referencia a que pensó que la causa era un bloqueo de en los caminos normales del metabolismo. Por eso, los denominó "errores innatos del metabolismo".

No confundir con su padre A. Baring Garrod ni con el zoólogo A. Henry Garrod.

de la medicina, que el dirigir nuestras ideas hacia el descubrimiento de las leyes naturales mediante un estudio cuidadoso de las más raras formas de la enfermedad".

Pero volvamos nuevamente al camino de la Historia. El progresivo avance de la Química en siglo XVIII insistió nuevamente en la intriga de la gota, en cuyos dominios tan poco se había avanzado desde Hipócrates. Pues bien, desde que Herissant pretendió que el fosfato cal era la base del depósito articular en la gota en 1758, pasando por Berthollet que intuyó que el acceso agudo gotoso podía estar en relación con un aumento en la formación de ácido fosfórico en sangre porque comprobó la existencia masiva de fosfatos en orina en la fase clínica aguda, la investigación de la etiología gotosa marchaba imperiosamente por el camino de la analítica química. El estudio de la secreción urinaria determinaba progresivamente la composición química de la orina y Scheele consigue aislar el ácido úrico en los cálculos urinarios encontrados en la vejiga y en la orina. Poco después, Murray Forbes relaciona la gota con el ácido úrico en 1793 y es W.H. Wollaston quién siguiendo el método químico-clínico, desvela por medio de análisis químicos la composición molecular y elemental de los más diversos cuerpos y demuestra que el ácido úrico se manifiesta en el tofo gotoso en forma de urato sódico. El carácter úrico del tofo podágrico es un paso decisivo y fundamental. Estamos en 1797 y la vieja iatroquímica da paso a la química médica moderna que empieza a desarrollarse con creciente progresividad en los primeros lustros del XIX.

La teoría que relacionaba el ácido úrico con la gota ganó adeptos inmediatamente, a pesar de no ser admitida por algunos otros que fijaron su atención en el trastorno general del recambio nutritivo del organismo y consideraban al ácido úrico como algo secundario, concomitante y accesorio.

Paralelamente la experimentación clínica probó que los depósitos de sales úricas se pueden producir fácilmente, mediante la ligadura de los uréteres en los pájaros, cuya orina, lo mismo que la de los ofidios, contiene normalmente, una gran cantidad de ácido úrico; al cabo de 12 a 24 horas eran ya muy abundantes los depósitos formados y se comprobaba, al propio tiempo, que había aumentado la cantidad de ácido úrico contenida en la sangre.

Todos estos descubrimientos y experimentos tuvieron un final feliz y decisivo, cuando Alfred Baring Garrod en 1847 pudo demostrar por medio de una investigación personal el aumento de ácido úrico en la sangre del gotoso. El hecho, que ha pasado a la historia como la "prueba del hilo" (experimento del hilo) y que fué descrito en 1848 en la publicación **The transactions of the Medical-Chirurgical Society** dice: "en la gota, la sangre contiene siempre ácido úrico en forma de urato de sodio, cuya sal puede ser obtenida a partir del mismo, cristalizada... Se prepara de una a dos dracmas de suero en un tubo, añadiendo ácido acético en la proporción de seis mínimos para cada dracma de suero y se colocan en la mezcla una ó dos hebras terminales de algún tejido de lino, de aproximadamente una pulgada de longitud. Se deja el tubo durante 36 a 60 horas en un sitio frío. Si en el suero existe ácido úrico en cantidades superiores al punto de saturación, cristalizará y se verá atraído por la hebra, formando sobre ella acúmulos

del medio. Lo que Garrod había mostrado para unos pocos genes y algunas reacciones químicas en el hombre, es cierto para muchos genes y muchas reacciones en el **Neurospora**".

Una prueba más concluyente y definitiva que avalaba nuevamente la razón de Garrod fué la comunicación del equipo de investigadores que dirigía Le Duc cuando pudo demostrar una singular deficiencia de la oxidasa del ácido **HOMOGENISIMICO** en el hígado de un enfermo alcaptonúrico.

No cabe la menor duda que la influencia de la bioquímica en el progreso de la moderna medicina es una constante en la historia de los defectos congénitos metabólicos. Esta influencia ha llevado al interés más acentuado en la observación clínica y al estudio de los denominados "casos raros". Y en este nuevo tema también la Historia nos confirma nuestra razón, leyendo parte de la carta escrita por Harvey en 1657 poco antes de morir: "La naturaleza nunca se muestra tan propicia a revelar sus misteriosos secretos como cuando exhibe las huellas de su trabajo al margen del camino trillado; no existe mejor manera de avanzar en la verdadera práctica parecidos a los del azúcar cande sobre un cordel".

Los rasgos esenciales de la teoría de Garrod eran los siguientes: el ácido úrico que se forma en los tejidos es absorbido rápidamente por la sangre y luego rápidamente eliminado por el riñón. En ciertas condiciones patológicas el ácido úrico se acumula en cantidad excesiva en la sangre, bien sea porque el riñón ha perdido la facultad de eliminarlo, bien porque se forma en cantidad excesiva en los tejidos. La sangre no alcanza a mantener soluble el ácido úrico circulante, por lo que se precipita en tejidos y articulaciones en forma de uratos. La precipitación del ácido úrico puede producirse cuando disminuye la alcalinidad de la sangre por diversos motivos, lo que reduce la solubilidad del ácido úrico.(36)

La hiperuricemia es una realidad en el paciente gotoso, pero A.B. Garrod prosiguió la investigación tanto clínica como de laboratorio porque necesitaba una explicación válida para conocer con certeza la inflamación en la gota. En Octubre de 1859, Garrod presentó en The British Association una comunicación fruto de sus experimentos y tratamientos, que llevaba por título "**El fenómeno específico, químico y microscópico de la inflamación gotosa**". El autor señaló que se mantenían muchas y discordes opiniones sobre la naturaleza de la inflamación gotosa, y surgió tal diversidad de opiniones sobre el hecho que hasta el momento presente ningún cambio estructural característico había sido nunca demostrado para acompañarlo. El objeto de la comunicación era cubrir dicha deficiencia y probar que un fenómeno especial, químico y microscópico, acompañaba invariablemente la verdadera inflamación gotosa. Aludió brevemente a las opiniones sostenidas por los antiguos, y dentro del último siglo por Murray Forbes, Wollaston, y por Cullen y seguidores, así como a las dificultades que cada

36).- A.E. Garrod llegó a clasificar a la gota entre los errores congénitos del metabolismo. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los errores congénitos del metabolismo, en la gota no ha sido posible determinar ningún defecto específico. Garrod fue un avanzado para su época y muchas de sus sugerencias, eran suposiciones confirmadas en el futuro. En la actualidad, podemos afirmar que hay más de cien estados patológicos que pueden ser considerados como "errores congénitos del metabolismo" y cada día aparecen nuevos ejemplos, fruto de la investigación que inició este médico inglés.

uno tuvo para luchar por aplicar sus hipótesis a la explicación de varios síntomas de las enfermedades. Luego procedió a exponer su descubrimiento de la constante presencia de ácido úrico en la sangre en los casos de gota, y de sus posteriores investigaciones sobre la naturaleza de esta enfermedad. De éstas, extrajo las siguientes tres conclusiones: -1, Estando en buena salud, la sangre contiene diminutos rastros de urato de sosa y urea y probablemente todos los principios destinados a la excreción; pero las cantidades son tan pequeñas, que se requiere el más cuidadoso y refinado análisis para demostrar su presencia. -2, En caso de gota, la sangre es invariablemente rica en urato de sosa y el ácido úrico puede ser fácilmente cristalizado en ella. -3, Con mucho, en el mayor número de enfermedades la sangre no contiene cantidades anormales de ácido úrico, pero en ciertos casos de albuminuria, en envenenamiento por plomo, y en otras afecciones, puede demostrarse su presencia y sin embargo no ser el resultado de una inflamación gotosa. Por último, en muchos pacientes gotosos existe el mismo estado que en los intervalos de los paroxismos. De estas conclusiones, Garrod consideraba evidente que se requería algo más que la mera presencia de urato de sosa en la sangre para producir inflamación gotosa, y su próximo objetivo era averiguar su naturaleza. Para éste propósito, se requería un examen cuidadoso de las articulaciones que habían sufrido, y refirió las oportunidades que había tenido durante los últimos años. Dividió a los sujetos examinados en cuatro clases: -1, Sujetos con gota crónica con extensas piedras de tiza. -2, Sujetos con gota, sin deformidad apreciable, sin depósitos visibles de piedras de tiza, excepto una o varias manchas en la oreja externa. -3, Sujetos con gota en los que ningún rastro de materia gredosa era visible externamente, y sólo en un caso había presentado ocho ataques de la enfermedad. -4, Sujetos en los que sólo una articulación (la punta del dedo gordo del pie) había sido afectada por la inflamación gotosa, o en los que alguna articulación había estado sólo una vez ligeramente inflamada.

Estos exámenes demostraban indudablemente la posibilidad de duda, que, en las formas más leves de la enfermedad, tanto como en las más graves, ocurría invariablemente un cambio estructural, y que este cambio, una vez producido, establecido, si no permanentemente, por lo menos se prolongaba durante un largo tiempo. Tras detallar los caracteres microscópicos y químicos de los depósitos que producen este cambio, Garrod terminó su comunicado declarando que él consideraba que los hechos que habían sido presentados, le autorizaban a concluir que: "Unos fenómenos específicos, químicos y microscópicos acompañan la inflamación gotosa, y estos consisten en depósitos de urato de sosa, en forma cristalina, dentro de las estructuras cartilaginosas y ligamentosas de las articulaciones, y que éste depósito es totalmente patognomónico. Tal depósito es probablemente la causa, más que el efecto de la acción inflamatoria"; por último, el autor señaló la gran importancia de averiguar la verdadera naturaleza de la enfermedad como medio para conducir un tratamiento acertado.(37)

Las teorías de A.B. Garrod formaron un frente de difusión general-

zada y aunque aceptadas por la mayoría, no dejaron de suscitar objeciones. Las teorías clínicas y analíticas se discutieron ampliamente en ateneos médicos y revistas especializadas. Veamos, siguiendo a Barceló, algunas de las teorías y comentarios más importantes que provocó el descubrimiento de Garrod:

Gairdner (1854) creía que la desaparición de la urea y el ácido úrico en la orina y su acumulación en la sangre, son solo un síntoma frecuente y una consecuencia de la gota.(38)

Parkes no admitía la insuficiencia de la eliminación renal y sospechaba que existía en la sangre o en los tejidos, alguna combinación anormal que determinaba la retención del ácido úrico y probablemente la del ácido fosfórico.

Laycock considera insuficiente la teoría de Garrod, considerando que la gota no está caracterizada por la presencia de uratos en la sangre, sino por la formación de uratos en los tejidos y por la acción que ejerce sobre ellos, pero sobretodo por las "modificaciones particulares del sistema nervioso".

E. Liveing (1873) duda de que la gota se deba al ácido úrico, ya que el exceso de esta sustancia se encuentra en otros estados patológicos que no tienen nada que ver con la gota.

Ord (1874) considera que la enfermedad depende de una forma especial de degeneración o un vicio de estructura de ciertos tejidos fibrosos, estado o vicio hereditario o adquirido, que determina un exceso de formación de urato sódico, el que pasa a la sangre y se deposita en tejidos pobres en vasos linfáticos es decir en los cartilagos. Cree que la degeneración local gotosa y la inflamación, tienden a invadir el resto de la economía por intermedio de la sangre y a desarrollar fenómenos del mismo tipo por una acción refleja nerviosa.(39)

Raife (1883) piensa que el factor de la gota reside en la disminución de la alcalinidad de la sangre a consecuencia de la acumulación de productos ácidos, en esta teoría, los depósitos uráticos son la consecuencia del depósito humoral. Murchison considera la gota como el resultado de una variación de la uricemia y cree que este trastorno es debido a una difusión digestiva y hepática; Latham cree como el autor anteriormente citado en una disfunción hepática. Para Bouchard hacer de ácido úrico la "materia pecante" productora de la gota es una temeridad, ya que no ha sido demostrado que el ácido úrico sea la única y principal materia que altera los humores en esta enfermedad; esta idea de la existencia de otras sustancias relacionadas con la eclosión de la gota fue reemprendida por V. Noorden y por Kiemperer. La prueba de que el ácido úrico no lo es todo, reside en que existen otros estados en que hay exceso de ácido úrico sin que se produzca gota. Existiría un trastorno del recambio que Bouchard llama "diátesis artrítica", que en realidad sería debido a "un entecimiento de los procesos oxidantes del organismo". Gracias a este trastorno ciertos productos que en condiciones normales son rápidamente oxidados, lo son muy lentamente, por lo que circulan largo tiempo en la sangre, estos productos son en general de naturaleza ácida, lo que disminuye la

38).- Ibidem. pág. 166.

39).- "La gota". Fundamentos clínicos. Pág. 5. Publicación del laboratorio Gayoso-Wellcome.

37).- Lain Entralgo P. "Historia Universal de la Medicina". Tomo VII. (Bioquímica y Medicina. F. Grande Covian. pág. 165.

alcalinidad de la sangre. Estos elementos son irritantes, excitando los tejidos de un modo transitorio o definitivamente cuando son depositados en su seno. Uno de estos productos sería el ácido úrico, como otros productos similares, cuando circula en la sangre, puede contribuir a la producción de los síntomas habituales de la diátesis artrítica. Cuando la alcalinidad de la sangre desciende hasta un determinado nivel, el ácido úrico no puede permanecer disuelto y se precipita; por esto el ácido úrico puede ser la causa de las lesiones propias de la gota. (40)

Ebstein al estudiar las lesiones histológicas de la gota, adquiere la convicción de que tales lesiones eran anteriores a la precipitación del ácido úrico en los tejidos. En tanto que según Garrod lo primitivo era la precipitación úrica y lo secundario la lesión tisular. Ebstein cree que la sucesión de los hechos se invierte. No obstante Ebstein cree que sus investigaciones no son suficientes para invalidar la teoría de Garrod, según él, la teoría de Garrod tendría que modificarse en el sentido que admitiendo el exceso de ácido úrico circulante, las lesiones serían producidas por el exceso de este ácido o sea "iniciadas" por el mismo y que estas lesiones serían "completadas" por la precipitación de los uratos.

Algunos autores sostuvieron que el exceso de ácido úrico circulante sería el agente de la necrosis tisular primitiva. Así, según Klemperer, la esencia de la gota consistiría en un trastorno de la nutrición de ciertos tejidos, los que experimentarían una necrosis; los elementos necrotizados poseerían la facultad de precipitar el ácido úrico circulante en la sangre; es decir, en la diátesis gotosa, los tejidos necrosados poseerían una facultad bioquímica especial para el ácido úrico, propiedad que no poseerían los tejidos necrosados de otra naturaleza. Von Noorden aún dió un paso más adelante; sostiene que la importancia patogénica del ácido úrico es muy pequeña o nula; los depósitos úricos en los focos gotosos se formarían por la metamorfosis de ciertos elementos constitutivos de las células mismas, ya que el núcleo celular contiene sustancias (purinas) que muy fácilmente se transforman en ácido úrico.

En contraposición con Bouchard, Lecorche cree que la gota no es una enfermedad de retardo, sino que está caracterizada por una hipernutrición, por un aumento considerable de los recambios celulares. En favor de su teoría aduce que en los individuos gotosos, aún antes del ataque, existe un aumento de urea y un constante aumento de bases que, según Zueizer, está en relación con la hipernutrición; las células que forman los tejidos del gotoso estarían dotadas de una verdadera hiperactividad.

Pfeiffer no cree que la hiperproducción úrica sino en la acumulación de esta sustancia insuficientemente eliminada. En los gotosos el ácido úrico forma una combinación difícilmente soluble, cuya eliminación no se corresponde con la intensidad de su formación, de donde resulta su acumulación en la sangre y su precipitación en los tejidos, donde no siempre ejerce una acción irritativa. Son los traumatismos los que rigen las precipitaciones. Según Pfeiffer, el ataque agudo tendría una explicación diferente a la dada anteriormente; si a un individuo en estado de salud se le

40).- Westerm Medical and Surgical Society. British Association (29 de Octubre de 1859). "The specific Chemical and Microscopical Phenomena of Gouty Inflammation" BY A. B. Garrod M.D., F.R.S.

inyecta ácido úrico por vía subcutánea los fenómenos irritativos dolorosos pueden ser atenuados si se tiene el cuidado de "disminuir la alcalinidad" de los jugos orgánicos mediante la administración de sustancias ácidas. De ello dedujo aplicar una terapéutica ácida, ya que la medicación alcalina aumentaría las molestias del gotoso. (41)

Haig estudió los orígenes del ácido úrico, sus oscilaciones en relación con ciertos regímenes alimenticios y la administración de sustancias medicamentosas. De sus estudios llega al concepto que una serie de enfermedades (plétora, epilepsia, convulsiones, histeria, asma y bronquitis, asfisia de las extremidades, hemoglobinuria paroxística, nefritis, diabetes, etc.) serían consecutivas a la plétora úrica. Según Haig la sucesión de los síntomas sería la siguiente: una dispepsia ligera disminuiría la acidez de la sangre, lo que disuelve el ácido úrico de los tejidos, creándose hiperuricemia; entretanto mejoran los síntomas dispépticos, el individuo ingiere nuevos alimentos con lo que la acidez de la sangre aumenta de nuevo; el ácido úrico se evade de la sangre y se refugia en las articulaciones donde da lugar a los síntomas inflamatorios; el cuadro tiene que tratarse con medicamentos ácidos. (42)

El siglo XX trajo consigo un descubrimiento básico para comprender el mecanismo químico de la gota: FISCHER sintetiza la purina ($C_5N_4H_4$) y se da a conocer la relación entre el ácido úrico y el metabolismo de las purinas. Según la química de comienzos del siglo XX, las purinas estaban constituidas por el ácido úrico y un grupo de sustancias comprendidas bajo el nombre de "base xántica" o "base aloxúrica"; es decir, por la adenina, guanina, hipoxantina y xantina.

Una de las cuestiones que despertó gran interés por estos años fue el origen de las purinas.

El ácido nucleico se obtuvo fácilmente de los leucocitos y linfocitos del hombre y del timo de la ternera. Se comprobó que tenían la misma composición química que el ácido salmónico que Miescher obtuvo de los espermatozoos del salmón. De ese modo, quedaba demostrado que el núcleo celular tenía una importancia básica en la génesis del ácido úrico y quedaba abierta una doble vía para el metabolismo del nitrógeno. Estos conocimientos podían concluir que para establecer el balance del ácido úrico sería suficiente la determinación del consumo de los nucleoproteidos que contienen ácido nucleico. Esta determinación se mostró imposible de concretar con exactitud. Sin embargo, quedó manifiesto que los nucleoproteidos consumidos por el organismo tenían dos orígenes: unos procedían de alimentos ingeridos y otros residían en la biosíntesis endógena de los

41).- A. B. Garrod había establecido una relación racional entre la hiperuricemia y la sintomatología clínica de la crisis gotosa. Sin embargo, en 1901 Fremweller demuestra que en la reacción inflamatoria de la artritis gotosa aguda se produce una reacción fuerte a los cristales de uratos y eran fagocitados por los leucocitos. La consecución de métodos más exactos en la determinación de la uricemia significó paradójicamente (Florin y Denis 1913) poder rechazar la hipótesis de Garrod sobre las crisis agudas de gota. El método de Folin permitía demostrar hiperuricemia en otros trastornos clínicos y en familiares asintomáticos de gotosos y como no se podía establecer relación entre tasas de ácido úrico y aparición de crisis aguda gotosa, las ideas de A. B. Garrod fueron cayendo en el olvido progresivamente con los años.

42).- Barceló P. "La gota" Lab. Sintex. pág. 21 y 22.

núcleos celulares del propio organismo.

Y para concluir, señores, quiero dedicar estas últimas palabras a presentar las más modernas vías por las que marcha avanzando la investigación clínica del metabolismo de la gota:

1º.- Identificación de enzimas y metabolitos en la biosíntesis y degradación de purinas. Los precursores de estos estudios son Buchanan y Greenberg que desarrollan su investigación entre 1940 y 1950. Se trata de experimentos clásicos en los que inyectando sustancias marcadas radioactivamente podían concretar a que puntos de la molécula de las purinas se incorporaban. En los años siguientes (Wong, Henderson, Snyder ...) consiguen establecer la ruta metabólica de los catorce pasos y trece enzimas que constituyen la biosíntesis de purinas. Abordan también el problema de las concentraciones de sustrato y enzimas limitantes de la actividad.

2º.- Regulación e interconversiones. En este aspecto destacamos los nombres de Wýnegaarden, Holmes, Magasanik, Seegmiller, Fox, Kelley, Murray, Becker, Nycham ... Se establecen esquemas de regulaciones metabólicas, así como de interconversiones entre distintas sustancias que participan tanto en la biosíntesis como en la degradación de las purinas.

3º.- Construcción de mapas genéticos de las síntesis y degradación de purinas. Esta investigación surge del intento de articulación de una síntesis entre los mapas metabólicos y genéticos. Destacamos los nombres de Gots, Benson, Wetsby, Bagnara, Oskamp, Riggs, Bachman, Jochimsen, Lambden ..., que establecen, por un lado, los genes responsables de la expresión de cada uno de los enzimas que participan en el metabolismo de las purinas. Realizan la investigación en *E. Coli* y *S. Typhimurium*, siendo previsible que sus descubrimientos puedan extenderse a los mamíferos. Paralelamente estudian las bases moleculares de la regulación y control genético de las distintas vías metabólicas. En los dos últimos años (1980-81) se están estableciendo las secuencias nucleotídicas de los genes que controlan el metabolismo de las purinas, como una muestra de ingeniería genética.

No sería lógico concluir este discurso sin una referencia directa al tratamiento más efectivo de la enfermedad que hemos estudiado y que quizá, por motivos de tiempo no haya sido suficientemente expuesto. Siempre que se ha diagnosticado la gota ha habido un tratamiento más o menos efectivo o más o menos positivo. Del mismo modo que con el tiempo se ha ido adquiriendo un conocimiento de la enfermedad y de su etiología, también podemos afirmar que el tratamiento se ha hecho más progresivamente científico. Pues bien, considero que la introducción en la clínica moderna de una dieta alimenticia bien reglada y la ayuda de los depresores de la uricosíntesis, cuyo representante más eficaz es el ALOPURINOL, son actualmente la base de una terapéutica eficaz, ya que el ALOPURINOL actúa por un mecanismo eficaz que dividimos en dos apartados:

1º.- Inhibiendo la xantinoxidasa, que reduce la formación de ácido úrico.

2º.- A través de la conversión del Alopurinol en Alopurinolribonucleótido que

A) disminuye la producción de ácido úrico, reduciendo la síntesis global de purinas por agotamiento del fosforibosilpirofosfato, sustrato utilizado en el paso inicial de la vía.

B) inhibiendo a la amidotransferasa fosforibosilpirofosfato.

HE DICHO

BIBLIOGRAFIA

- ALSVAKER J.O. - Uric acid in human plasma. V. Isolation and identification of plasma protein interacting with urate. *Scan J. Clin. Lab. Invest.* 18, 227, 1966.
- ANON. - Juvenile gout. *Br. Med. J.* 1, 129, 1972.
- ARLET J. - Traitement des manifestations aiguës de la goutte. *Cahier Med.* 11, 647, 1970.
- AUDEVAL B. - Gouttes par perturbation enzymatique identifiée. L. *Actualité Rhumatologique*. Ed. Expansion Scient. Paris, 238, 1976.
- BALL Y SORENSEN. - The pathogenesis of hyperuricemia in saturnine gout. *New England. J. Med.* 280, 1199, 1969.
- BALLABIO C.B. - La gotta nella medicina e nell arte. *Arch. Ortopedia e Reumatologia* 87, 5, 1974.
- BALLABIO Y COLS. - La terapia delle gotta cronica. *Acta del Simposio Internazionale sull' infiammazione e sua terapia*. Florencia 1-4 abril 1971. vol. II, 475.
- BARCELO P. SANS-SOLA Y SANTAMARIA. A. - La goutte en Espagne. *Stadistique personnelle*. *Med. Hyg.* 16, 628, 1958.
- BARCELO P, SANS-SOLA L. Y PUIG MUSET P. - La hepatocatalasa y la gota. *Acción sobre el ácido úrico, el colesterol y los síntomas clínicos de la gota*. *Rev. Esp. Reum.* 53, 1961.
- BARCELO P. - Novedades en el tratamiento de la gota. *Rev. Esp. Reum.* 527, 1964.
- BARTELS. - Allopurinol in gout. *J. Amer. Med. Ass.* 198, 798, 1966.
- BECKER Y SEEGMILLER. - Recent advances in the identification of enzyme abnormalities underlying excessive purine synthesis in man. *Art. and Reum.* 18, Suplem. 6, 687, 1975.
- BERGER Y YU. - Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long term following studies. *Amer. J. Med.* 59, 605, 1975.
- BIEN E.J. Y COLS. - The relation of dietary nitrogen consumption to the rate of uric acid synthesis in normal and gouty man. *J. Clin. Invest.* 32, 778, 1953.
- BOURDE. - L, hiperuricémie et la goutte en pathologie vasculaire. *Ann. Hyf. L. Med. Nutr.* 7, 47, 1971.
- BRILL J.M., McCARTY D.J. "Studies on the nature of gouty tophi" by Maz Freudweiler, 1899: an inflammatory response to injected sodium urate, 1899: an abridged translation, with comments. *Ann Intern Med* 60: 486-505, 1964.
- CAMUS. - Goutte, diabete, hyperlipémie; un trisyndrome métabolique. *Rev. Rhum.* 33, 10 1966.
- CASAGRANDE P.A. - Surgery of tophaceous gout. *Semin Arthr a Rheum.* 1, 262, 1971.
- COPEMAN W.S. - A short history of the gout and the rheumatic diseases. Berkeley, University of California Press, 1964. ix, 236 p.
- DE WITT S. - Aspects of the history and the natural history of the gout. *Acad. Med. NJ Bull* 11: 6-8, 1964.

—GUTMAN. - Renal function in gout. *Amer. J. Med.* 23, 600, 1957.
 —GUTMAN. - An abnormality of glutamine metabolism in primary gout. *Amer. J. Med.* 35, 820, 1963.
 —HARRIS E.D. Y. MILLIS M. - Treatment with colchicine in the periarticular inflammation associates with sarcoidosis; a need for continued appraisal. *Arthr. a Rheum.* 14, 130, 1971.
 —HARTUNG E.F. - History of the use of colchicine and related medicaments in gout with suggestions for further research. *Ann. Rheum. Dis.* 31, 190, 1954.
 —HARTUNG E.F. - Historical considerations. *Metabolism.* 6, 196, 1957.
 —HAUGE M. Y. HARVALD B. - Heredity in gout and hyperuricemia. *Acta Med Scand.* 152, 247, 1955.
 —HEALEY L.A. Y. COLS. - The epidemiology of hyperuricemia. *Bull. Rheum. Dis.* 20, 600, 1970.
 —HEALEY L.A. Y. COLS. - Ethnic variations in a controlled environment. *Arthr. a Rheum.* 9, 288, 1966.
 —HEALEY L.A. Y. COLS. - A defect in the renal excretion of uric acid in Filipinos. *Arthr. a Rheum.* 14, 712, 1971.
 —HITCHINGS G.H. - Pharmacology of allopurinol. *Arthr. a Rheum.* 18, 863, 1975.
 —HITCHINGS G.H. - Effects of allopurinol in relation to purine biosynthesis. *Ann. Rheum. Dis.* 25, 601, 1966.
 —HOFFMAN W.W. - La otra cara de la gota. *Reimpreso del Medical Times*, Agosto 1968, vol. 96, número 8, pág. 787.
 —HOLLING H.E. - Gout and glycogen storage disease. *Ann. Intern. Med.* 58, 654, 1963.
 —HOMES E.W. - Pathogenesis of hyperuricemia. *Clinics in Rheumatic Dis.* Ed. W. B. Saunders C. Ltd. London-Philadelphia-Toronto 3, 1977.
 —HONDA H. Y. GINDIN R.A. - Gout while receiving levodopa for parkinsonism. *JAMA.* 219, 55, 1972.
 —HOWEL D.S. - Preliminary observations on local pH in gouty tophi and synovial fluid. *Arthr. a Rheum.* 8, 736, 1965.
 —HUGHES G.R. Y. COLS. - Bony ankylosis in gout. *A ... Rheum. Dis.* 27, 67, 1968.
 —HUSKINSON E.C. Y. COLS. - Pseudopodagra. Differential diagnosis of gout. *Lancet.* 2, 269, 1972.
 —KANTOR G.I. - Toxic epidermal necrolysis, azotemia and death after allopurinol therapy. *JAMA.* 212, 478, 1970.
 —KATZ W.A. - Deposition of urate crystals in gout. Altered connective tissue metabolism. *Arthr. a Rheum.* 18, 751, 1975.
 —KELLEY W.N. Y. COLS. - Significant laboratory artifacts in alkaptonuria. *Arthr. a Rheum.* 12, 673, 1969.
 —KELLEY W.N. Y. COLS. - Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. *Ann. Intern. Med.* 70, 155, 1969.
 —KELLEY W.N. Y. COLS. - Adenine phosphoribosyltransferase deficiency; a previously undescribed genetic defect in man. *J. Clin. Invest.* 47, 2281, 1968.
 —KELLEY W.N. Y. COLS. - Effects of orotic acid on purine and lipoprotein metabolism in man. *Metabolism.* 19, 1025, 1970.
 —KELLEY W.N. Y. COLS. - A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of acid uric. *Proc. Nat. Ac. Sc.* 57, 1735, 1967.
 —KELLEMEYER R.W. Y. COLS. - Hageman factor and acute gouty arthritis. *Arthr. a Rheum.* 11, 452, 1968.
 —KERSLEY G.D. - Allopurinol in primary gout with and after the administration of uricosuric agents. *Ann. Rheum. Dis.* 23, 643, 1966.
 —KERSLEY G.D. - Long-term use for allopurinol in the treatment of gout. *Ann.*

—DUBIN A. Y. COLS. - Hyperuricemia in hypoparathyroidism. *Metabolism.* 5, 703, 1956.
 —ELLION G.B. - Enzymatic and metabolic studies with allopurinol. *Ann. Rheum. Dis.* 25, 608, 1966.
 —EMMERSON B.T. Y. COLS. - Triglyceride concentrations in primary gout and gout choronic lead nephropaty. *Metabolism.* 20, 721, 1971.
 —FAIRES J.S. Y. COLS. - Acute synovitis in normal joints of man and dogs produced by injections of microcrystalline sodium urate, calcium oxalate and corticosteroids esters. *Arthr. a Rheum.* 5, 295, 1962.
 —FASOLI Y. COLS. - Il quadro lipoproteinemico nella gota. *Reumatismo* 10, suppl 2, 96, 1958.
 —FERREIRA N.R. Y. COLS. - Trisomy after colchicine therapy. *Lancet* 2, 1304, 1965.
 —FESSEL. - Hyperuricemia in health and disease. *Sem. Arthr. a Rheum.* 1, 257, 1972.
 —FORESTIER. - Problemes diagnostiques entre la goutte el polyarthrite rhumatoide. *Congres International de la goutte et de la lithiase urique.* Evian, Val d'Oise éditorial, 153, 1964.
 —FOSSATI C.J. - Manifestaciones pleuropulmonares de la gota. *Rev. Esp. Rheum.* 8, 1973.
 —GAINES L.M. Y. COLS. - The failure of uricosuric drugs to reduce the attack rate in primary no - tophaceous gout. *Arthr. a Rheum.* 16, 665, 1969.
 —GARROD A.B. - Treatise on gout and rheumatic gout (rheumatoid arthritis). Tercera edición. Longmans, Green y Company Inc. London, 1876.
 —GARROD A.B. - The Nature and Treatment of gout and Rheumatic gout. Walton y Maberly, London, 1859.
 —GARROD A.E. - The Inborn Factors in Disease; An Essay. Oxford U. Press (Clarendon) London y N-York, 1931.
 —GARROD A. B. - Illustrations of certain points in the history of gout. *Lancet.* London. N.º I, 37-40, 1855.
 —GARROD A.B. - The specific chemical and microscopical phenomena of gouty inflammation. *Lancet.* London. N.º II, 446, 1859.
 —GATTER R.A. - The compensated polarized light microscope in clinical rheumatology. *Arthr. a Rheum.* 17, 253, 1974.
 —GATTER R.A. - Use of the compensated polarising microscope. *Clinics in Rheumatic Des.* W.B. Saunders C. Ltd. London-Philadelphia-Toronto. 91, 1977.
 —GOLDSTEIN R.A. Y. COLS. - Urate metabolism in sarcoidosis. *Arch. Intern. Mec.* 133, 379, 1974.
 —GONICK Y. COLS. - The renal lesion in gout. *Ann. Int. Med.* 62, 667, 1965.
 —GONICK H.C. Y. COLS. - The renal lesion in gout. *Ann. Intern. Med.* 62, 667, 1965.
 —GOSPODINOFF Y. COLS. - Rilievi clinici e considerazione patogenetiche sulla gota atipica. *La fiebite gottosa.* *Reumatismo.* 21, 300, 1969.
 —GREENBER Y. ZAMBRANO. - Aplastic agranulocytosis after allopurinol therapy. *Arthr. a Rheum.* Dis. 29, 461, 1970.
 —GUDZENDT F. - Gota y Reumatismo. Ed. Manuel Marín. Barcelona 1929.
 —GUTMAN. - Acid uric nephrolithiasis. *Amer. J. Med.* 45, 736, 1968.
 —GUTMAN A.B. - Primary and secondary gout. *Ann. Intern. Med.* 39, 1062, 1953.
 —GUTMAN A.B. - Viels on the pathogenesis and management of primaru gout. *J. Bone a J. Sugery.* 54-A, 357, 1972.
 —GUTMAN. - Urate urolithiasis in primary and secondary gout. *Ann. Int. Med.* 58, 741, 1963.
 —GUTMAN. - Treatment of primary gout; the present status. *Arthr. a Rheum.* 8, 911, 1965.

Rheum Dis. 29, 89, 1970.

—KINSEY D. - Gout and hyperuricemia in hypertensive patients 15-35 years following lumbodorsal splanchnicectomy. *Arthr. a Rheum.* 6, 778, 1963.

—KIPPEN I. Y COLS. - Pharmacology of uricosuric drugs. *Ann. Rheum Dis.* 33, 391, 1974.

—KLEMPERER F. Y BAUER W. - Influence of aspirin on urate excretion. *J. Clin. Invest.* 23, 950, 1944.

—KLINENBERG J.R. Y COLS. - Renal function abnormalities in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Arthr. a Rheum.* 18, 725, 1975.

—KRAKOFF I.H. - Studies of uric acid biosynthesis in the chronic leukemias. *Arthr. a Rheum.* 8, 722, 1965.

—KUNTZ D. Y COLS. - Etude comparative de la lipidémie, de la glycémie, de l'iridex pondéral chez les hyperuricémiques et chez les normouricémiques. *Path. Biol.* 17, 399, 1969.

—LA GOUTTE. - Rapports presentados en el XXXIV Congreso Francés de Médecine, Ed. Masson y Cia, Paris, 1936.

—LAIN ENTRALGO P. - Historia Universal de la Medicina. Tomo VII. Salvat Ed.

—LAYANI F. Y PERLES L. - Paraluisie radial gouteuse. *Rev. Rhum* 26, 54, 1959.

—LEJEUNE E. Y COLS. - Goutte et hyperuricémie au cours du saturnisme. *Rev. Rhum.* 36, 161, 1969.

—LOCKIE L.M. Y COLS. - Gout; changes in symptoms and purine metabolism produced by high fat diets in 4 gouty patients. *J. Amer. Med. Ass.* 104, 2072, 1935.

—LYNCH E. C. - Uric acid metabolism in proliferative diseases of the marrow. *Arch. Intern. Med.* 109, 639, 1962.

—MALAWISTA S.E. - The action of colchicine in acute gout. *Arthr. Rheum.* 8, 752, 1965.

—MARMONT A. Y COLS. - Recenti aspetti patogeneci dell attacco acuto di gotta. *Reumatismo.* 21, 152, 1969.

—McCARTY D.J. Y HOLLANDER J.L. - Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann. Intern. Med.* 54, 452, 1961.

—MOGROVEJO A., FIGUEIREDO G., SALVATELLA-VIÑALS J., BARCELO P. - Introducción al estudio de los cristales de ácido úrico en sangre periféricas. *Rev. Esp. Reum.* 1, 1972.

—MUGLER A. - Le traitement de la goutte aigüe. *Congres International de la goutte et de la lithiase urique.* Ed. Val D'Osne, Evian, 300, 1964.

—MUGLER A. Y COLS. - Le traitement de l'attaque de goutte par les dérivés du colchique (colchicine, colchicoside) par voie intraveineuse. *Rev. Rhum.* 22, 339, 1955.

—NUGENT C.A. Y TYLER F.H. - The renal excretion of uric acid in patients with gout and non gouty subjects. *J. Clin. Invest.* 38, 1890, 1959.

—OLIVER M.F. - Reduction of serum lipid and uric acid levels by an orally active androsterone. *Lancet.* 1, 1321, 1962.

—OWEN D.S. Y COLS. - Coexistent rheumatoid arthritis and chronic tophaceous gout. *JAMA.* 197, 953, 1966.

—PASEO G. - La nefropatia uratica clinicamente primitiva. *Minerva Nefrol.* 12, 113, 1965.

—PASERO G. Y COLS. - La gotte secundaria. *Rasegna critica della letteratura.* *Omnia med. therap.* 47, 745, 1969.

—RAPADO A. - Saturnine gout a moonshine malady. (Editorial) *N. Engl. Med.* 280, 1238, 1969.

—RAPADO A. Y COLS. - Función renal en la gota úrica. *Análisis de 270 casos.* *Rev. Esp. Reum.* 141, 1967.

—RAPADO A. - La indometacina en el ataque agudo de gota; análisis de 95 casos. *Rev. Esp. Reum.* 437, 1968.

—RATTI G. - Sull'esistenza di una attività uricolitica nell'uomo. *Reumatismo* 10, 33, 1958.

—ROTES QUEROL J. Y MUÑOZ GOMEZ. - La Gota Ed. Toray, Barcelona, 1968.

—ROTES QUEROL J. Y COLS. - Gota de la cadera. *Rev. Esp. Reum.* 89, 1965.

—RYCKEWAERT A. - Physiopathologie des maladies des os et des articulations. Ed. J.B. Bailliere et Fils, Paris, 1970.

—RYCKEWAERT Y COLS. - Les hyperuricémies. II. Influences sur le taux de l'uricémie de la race, de l'hérédité, de l'âge, de la taille, du poids de l'alimentation de la diuresis, de l'effort musculaire, des conditions de vie. *Rev. Rhum.* 32, 783, 1965.

—RYCKEWAERT A. Y COLS. - Les hyperuricémies. IV. Taux de l'uricémie dans la toxémie gravidique, l'hypertension artérielle essentielle, le diabète, l'insuffisance cœlyroïdienne, la glucogénose hépatique, le psoriasis, les cardiopathies, les cancers, la lithiase urique, l'hyperparathyroïdie, l'hypoparathyroïdie, l'ostéonécrose aseptique de la tete fémorale. *Rev. Rhum.* 33, 580, 1966.

—SCALABRINO R. - Artrite cronica gottosa e artrite reumatoide. *Actas del Simposio Internazionale sulla gotta.* Entre Fiuggi edit. 52, 1964.

—SCHUMACHER H.R. - Pathology of the synovial membrane in gout. *Arthr. a Rheum.* 18, 771, 1975.

—SCHUMACHER H.R. Y COLS. - Comparison of sodium urate and calcium pyrophosphate crystal phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes. Effects of crystal size and other factors. *Arthr. a Rheum.* 18, 783, 1975.

—SORENSEN L.B. Y COLS. - Excessive purine synthesis and neurological dysfunction in children. *Arthr. a Rheum.* 13, 835, 1970.

—SORENSEN L.B. Y COLS. - Biochemical evidence for a distinct type of primary gout. *Nature.* 213, 1121, 1967.

—TALBOTT J.H. Y TS'AI-FAN YU. - Gout and uric metabolism. *George Thieme Publishers, Stuttgart, 1976.*

—VIGNON G. Y COLS. - Etude clinique, radiologique et diagnostique de la goutte articulaire. *J. Med. Lyon.* 51, 56, 1970.

—WALLACE S.L. - The treatment of the gout. *Arthr. a Rheum.* 15, 317, 1972.

—WEISSMANN G. Y RITA G.A. - Molecular basis of gouty inflammation; interaction of monosodium urate crystals with lysosomes and liposomes. *Nature.* 240, 167, 1972.

—WILKENS R.F. Y COLS. - Treatment of acute gout with naproxen. *Sacnd J. Rheumatol. (suppl.)* 2, 69-71, 1973.

—WILSON J.D. Y COLS. - Allopurinol in the treatment of uremic patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.* 26, 136, 1967.

Rheum Dis. 29, 89, 1970.

—KINSEY D. - Gout and hyperuricemia in hypertensive patients 15-35 years following lumbodorsal splanchnicectomy. *Arthr. a Rheum.* 6, 778, 1963.

—KIPPEN I. Y COLS. - Pharmacology of uricosuric drugs. *Ann. Rheum Dis.* 33, 391, 1974.

—KLEMPERER F. Y BAUER W. - Influence of aspirin on urate excretion. *J. Clin. Invest.* 23, 950, 1944.

—KLINENBERG J.R. Y COLS. - Renal function abnormalities in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Arthr. a Rheum.* 18, 725, 1975.

—KRAKOFF I.H. - Studies of uric acid biosynthesis in the chronic leukemias. *Arthr. a Rheum.* 8, 722, 1965.

—KUNTZ D. Y COLS. - Etude comparative de la lipidémie, de la glycémie, de l'iridex pondéral chez les hyperuricémiques et chez les normouricémiques. *Path. Biol.* 17, 399, 1969.

—LA GOUTTE. - Rapports presentados en el XXXIV Congreso Francés de Médecine, Ed. Masson y Cia, Paris, 1936.

—LAIN ENTRALGO P. - Historia Universal de la Medicina. Tomo VII. Salvat Ed.

—LAYANI F. Y PERLES L. - Paraluisie radial gouteuse. *Rev. Rhum* 26, 54, 1959.

—LEJEUNE E. Y COLS. - Goutte et hyperuricémie au cours du saturnisme. *Rev. Rhum.* 36, 161, 1969.

—LOCKIE L.M. Y COLS. - Gout; changes in symptoms and purine metabolism produced by high fat diets in 4 gouty patients. *J. Amer. Med. Ass.* 104, 2072, 1935.

—LYNCH E. C. - Uric acid metabolism in proliferative diseases of the marrow. *Arch. Intern. Med.* 109, 639, 1962.

—MALAWISTA S.E. - The action of colchicine in acute gout. *Arthr. Rheum.* 8, 752, 1965.

—MARMONT A. Y COLS. - Recenti aspetti patogeneci dell attacco acuto di gotta. *Reumatismo.* 21, 152, 1969.

—McCARTY D.J. Y HOLLANDER J.L. - Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann. Intern. Med.* 54, 452, 1961.

—MOGROVEJO A., FIGUEIREDO G., SALVATELLA-VIÑALS J., BARCELO P. - Introducción al estudio de los cristales de ácido úrico en sangre periféricas. *Rev. Esp. Reum.* 1, 1972.

—MUGLER A. - Le traitement de la goutte aigüe. *Congres International de la goutte et de la lithiase urique.* Ed. Val D'Osne, Evian, 300, 1964.

—MUGLER A. Y COLS. - Le traitement de l'attaque de goutte par les dérivés du colchique (colchicine, colchicoside) par voie intraveineuse. *Rev. Rhum.* 22, 339, 1955.

—NUGENT C.A. Y TYLER F.H. - The renal excretion of uric acid in patients with gout and non gouty subjects. *J. Clin. Invest.* 38, 1890, 1959.

—OLIVER M.F. - Reduction of serum lipid and uric acid levels by an orally active androsterone. *Lancet.* 1, 1321, 1962.

—OWEN D.S. Y COLS. - Coexistent rheumatoid arthritis and chronic tophaceous gout. *JAMA.* 197, 953, 1966.

—PASEO G. - La nefropatia uratica clinicamente primitiva. *Minerva Nefrol.* 12, 113, 1965.

—PASERO G. Y COLS. - La gotte secundaria. *Rasegna critica della letteratura.* *Omnia med. therap.* 47, 745, 1969.

—RAPADO A. - Saturnine gout a moonshine malady. (Editorial) *N. Engl. Med.* 280, 1238, 1969.

—RAPADO A. Y COLS. - Función renal en la gota úrica. *Análisis de 270 casos.* *Rev. Esp. Reum.* 141, 1967.

ICONOGRAFIA

ΤΡΑΓΩΔΙΟΠΟΔΑΓΡΑ.

ΠΟΔΑΓΓΡΟΣ, ΧΟΡΟΣ, ΠΟΔΑΓΡΑ, ΑΓΓΕΛΟΣ, ΙΑΤΡΟΙ ΚΑΙ ΒΑΣΑΝΟΙ.

ΠΟΔΑΓΓΡΟΣ.

Ὡ στῆνόν οὐνομ', ὦ θεῖς στυγνόμενον,
Ποδάγρα, πολυτένικτε, Κιοκωτῶ τένον,
ἦν Ταρτέρου καυθόμενον ἐν βαθυσκοίῃς,
Μέγαλ' Ἐρινὸς γαστρός ἐξίτηντο,
μαζοσί τ' ἐξέθραψε, καὶ πικρῶ βρέξει
εἰς χεῖλος ἐπαλάσων ἄλλοικῶ γάλα,
τίς τὴν δισώνυμόν σε δαιμόνον ἔρα
εἰς φῶς ἀνήκεν; ἤλιες ἀνθρώποις βλάσας.
Εἰ γὰρ τειθίωσαν ἀμπλακισμάτων τίσις
βροτοῖς ἀπιδεῖ, τῶν ἔδρασαν ἐν φάει,
οὐ Τένταλον ποτόσιν, οὐδ' Ἴξιονα
τροχῶ στρωθιγόν, οὐδὲ Σίσυφον πέτρον
ἔδει κολάζειν ἐν δόμοισι Πουρτίως,
ἀπλάς δὲ πάντας τοὺς κακῶς διδρακῶτας
15 τοῖς σοῖς προσάπτειν ἄφρονηθέν τόνους·
ὡς μευ τὸ λυτρὸν καὶ τελευτήρων ὄμμας,
χειρὸν ἀπ' ἄκρων εἰς ἄκρας ποδῶν βάσαι,
ἵψωι φαύλῳ καὶ πικρῶ χυμῶ χολῆς
πυρέματι βιαίῳ τότε διασφίγγον πόρους
20 ἔστριγε καὶ μεμυκὸς ἐπιπέτεινέ πόνους.
Σπλάγγων δ' ἀπ' αὐτῶν διάτρυνον τρέχει κικόν,
δίνουσι φλογμῶν σάρκα τυρταλούμενον,
ὅποια κρατήρ μεστός Αἰναιίου πυρός,
ἢ Σικελὸς αὐλὸν ἐλιπόρου διασφίγγας,
25 ὅπου δουρεξέλικτα κυματούμενος
σφραγῖ πετρῶν σκολιὸς εἰλάται κλύδων.
Ὡ δυστάμαρτον πᾶσιν ἀνθρώποις πέλος,
ὡς εἰς μάτην σε πάντες ἀμαθιέλπομεν,
ἐπιθὶ ματαίῃ μορῆ βουκολούμενοι.

ΧΟΡΟΣ.

30 Ἄνὰ Διδύμων Κυβέβης
Φρύγες ἔνθον διολυγρὴν
ἀπαλῶ τελοῦσαν Ἄττι,
καὶ πρὸς μέλος κεράυλου
Φρυγίου κατ' ὄρα Τυμῶλου,
35 κάμνον βοοῖσι Λυδοί.
Παραπλήγας δ' ἀμφὶ βότρυσι
κελεύουσι Κρητὶ βυβίῳ
νόμον εὐάν Κορύδαυτας.
Κλέζι δὲ βροῦ σέλπιγγ'
40 Ἄρει κραιώσασα θούρω
πολέμητιν αὐτήν.

* De interpretatione mea hoc solum praedico, me non praestare bonos versus, sed qui singuli singulis Lucianicis respondeant, et sententiam eorum, quantum potuit a nobis fieri, expriment. In choris praesertim et metrum et sententiam singulorum versuum assequi nobis datum non fuit. Sed neque diu torquere ingenium tanti putabamus. Claudicare igitur in podagra versus quam sententiam malebant. Gzaevos.

ΤΡΑΓΟΔΟΠΟΔΑΓΡΑ.

ΠΟΔΑΓΓΡΟΣ, ΧΟΡΟΣ, ΠΟΔΑΓΡΑ, ΝΥΝΚΙΟΣ, ΜΕΔΙΚΙ, ΤΟΡΤΟΡΕΣ.

ΠΟΔΑΓΓΡΟΣ.

Hoc triste nomen, invisum nomen diis,
Podagra lacrimosa, Cocytii genus,
quam Tartari recessibus in abditis
Megera Erinys utero fudit suo,
et ubere aluit, et amara parvulae
stillavit in labella Alecto lac multum.
Quis ergo te, male ominalem demonom
emisit in laeam, labem mortaliibus?
Si namque poena peccatorum mortuos
homines manet, quae vivi perpetrant:
non unda Tantalum fugiente, aut Ixionem
rota torquendum erat, neque saxo Sisyphum
punire oportuit domo in Plutonia,
omnes ad unum sed maleficil reus
tuis apare membrifragis cruciatibus:
ut aridum atque aerumabilia corpus meum
manibus a summis ad pedum vestigia
sanie mala atque amaro succo felleo
violento spiritu clausis meatibus.
constitit! ut clausam dolores exacuit!
Quin viscera per ipsa ignitum currit malum
vorticibus flammarum carmen popularis meam,
qualis crater Aëneis pleuis ignibus,
Siculuse canalis fosseo ponto pervia,
ubi inexplacabilibus modis exastuans
cava per petrarum tortus fluctus volvitur.
Hoc finis (curatio mali) nullius conjecturae potestati
ut frustra omnes tibi fomenta apponimus,
spe vana stultis lactati misere modis!

CHORUS.

Per Didymum Cybebes /
sacerum Phryges ululatum
moli frequentant Atti:
et ad cantum ceruale
Phrygii per ardua Imoli
cozum Lydi celebrant.
Insaui circum clavis
nummis Creticis uodulanfur
nomon Evan Corybaules.
Clangit pleno uba ore
Marti sonans Gradivo
bellisonum fragorem.

Siccandi *bydropicorum* aquas periculum adhuc videtur in *bydrope* altero quem *anasarca* appellat; incurvum *phlebotomia* genus illic adhibere feliciter visum sæpe est, quo scapelli apice extremo incisa superficie tendis pedum aut malleolorum capillaria cutis vasa, limpidum ad plures dies latissimum profundum, eâ proluvie, ut quæ monstrificè tumebant corporis partes univertæ, ad tabitudinem ulque extenuentur: tabitudinem, inquam; tabe facta enim vi morbi fuisse viscera indicat subitaneus ille citò succedens marcor, unde *Hippocratis* Latini (a) effati veritas, non sanatur *emissus humor*, sed *medicinæ locus facit*; cui sic atipulatur Græcorum *Hippocrates* alter (b), *tanacetis*, inquit, *nonnunquam foris sponte aqua prorumpit, aut aliquid pyæcoria rescindens effundit, adhuc in sede sua permanent bydropici*. Posthæc ad hujus *Aphorismi* mentem non erit unde *bydropicorum* aquarum evacuatio nisi totus aut tutus confidas temper.

A P H O R I S M U S XXVIII.

Εὐδῆχοι ἔ ποδαγραῖων ἑδὲ φαλακροὶ γίνονται.

Eunuchi non laborant podagra, neque calvi sunt.

HIC & qui sequitur *Aphorismus*, gemina adhuc videntur crudæ veteris ævi philosophiæ corollaria, si ductas ab illâ philosophia rationes audire velles; interim hæc habes non aperienda veteris sapientiæ monimentas; in observando senserat medicina vetus *arthritis* in *inflammatoria diathesis* profapiam esse, idèque cadendum illi esse in sanguinem vegetum, *evolutionem* & *phlegmate* purum, cujus indolis cum non sit *eunuchorum* sanguis, ultimo tritus, evolutionis aut *exaltationis* defectus illo gradu, quem à *testibus* unis assequitur, *elasticitatis* illius fortitur minus, quâ serveat, ignesque contrahat *arthritis*. Similis ratio propter quam *calvi non sunt*, à sanguinis enim ardore venit capillorum desuivium, quod in cutem aridurâ, igneque jugi confestim incidit ordinariè, *phibis* teste, quæ tota febris est aut ignis, cui deduere capillos, pro fatali coronide est.

Cæterum sic ab *Hippocrate* premonitus doceberis, eò gravius in *eunuchis* futuram *podagram* momenti, si hæc corripit illum contigerit, quò longius ab *eunuchorum* constitutione recedat hic affectus, similiter *calvum ferri eunuchum*, à gravissimâ & insolitâ causâ id contingere cautus & prudens adnotabis.



A P H O R I S M U S XXIX.

Γυνὴ ἔ ποδαγραῖ, ἐὰ μὴ τὰ καταμύωια ἀπὸν ἐμάλισθ.

Mulier non laborat podagrâ, nisi menses ipsi defecerint.

CLAUDICARE hunc *Aphorismum* cogitares, edoctus usu non solum puellas videri mensium fluxûs adhuc inexpertas, quæ *arthritis* affectionibus laborant, sed & puellulas inveniri *arthritis* cruciatas *rheumatismo*, octo vel novem annos tantùm natas, eam proindè agentes ætatem, sub quâ quemque sui sexûs inconscium ferè esse solitum est. Sed aliudè, multiplicique sub respectu, sua huic *Aphorismo* constat veritas. Primò enim *podagræ* insultibus non obnoxia femina nascuntur, unde quandiù feminam quam à naturâ induerunt, non exuent, masculinum isthuc vitium non induent, nisi fortè aliudè contingat mutari quodantenus illarum naturam, ut *menstruum* defestione, quæ gravissima mutatio est, quam pati femine possunt. Hinc elicitur naturalis nec emendicata *Aphorismi* interpretatio; à *podagrâ* victuras immunes mulieres, quandiù liber illis erit, regularis, nec insufficientis *menstruum* fluxus; at quia fatalis ætas est, quâ feminas *menstruum* defici solitum est, eâ ætate *podagræ* doloribus subijci illas accidet, maxime si parentum *arthritis* sanguine fata fuerint.

A P H O R I S M U S XXX.

Παῖς ἔ ποδαγραῖ, ὅσο ἔ ἀφοδιτισμὸς.

Pæer non laborat podagrâ ante veneris usum.

RATIONE non incongruâ ad eam quæ de *eunuchis* tradita modò est, ad *arthritis* enim quæ requiritur in sanguine vis, *elasticitas*, aut *exaltatio*, puerorum sanguini ut plurimum deest, donec pubertatis annos attigerint; eò usque, mollior, laetisque unde coaruit totus indolem referens sanguis, fervet minus, quàm ut *phlegmonem* concipiat, aut inflammationis ignes; de pubere secùs est, in illo enim defæcatus, excoctisque ad purum sanguis, otiari incipit, otiandoque catullire; hinc fervens ætas, sanguinis ignes, æstivationum, ardorum, inflammationum femina; hæc autem omnia experiri non licet absque tenuiorum sanguinis partium iacturâ, quibus tot inter ferventes pugnas dissipatis, acet sanguis, & in salinos stimulos evectus, *solida* mordet; hinc *spasmi*, ex hisque *inflammatoriæ* *stases*; atqui aliudè sunt quàm *stases inflammatoriæ arthritis* affectus?

articulorum confluerit, calidus, tum ipsos, tum compages ac ligamenta distendens, vehementem dolorem excitare solet. Similiter etiam bilis, quæ frequenter inter nervos & ligamenta influxerit, inflammando simul & distendendo, magnos cruciatus adferre consuevit. Præterea pituita, dum in prædicta loca se infunxerit, validioris doloris causa efficitur, dum simul cum frigiditate ipsa & ardeat & distendit. Eadem ratione etiam humor melancholicus, non modo refrigerando & premendo, sed etiam quod gravitatis sensum efficiat, haud moderatas parit accessiones. Porro fluxiones non solum ob materiæ influxum articulis oboriri solent, sed etiam propter nudam qualitatem solam, calidam & frigidam: adhuc siccitas & humiditas fluxiones subinde concitat. Quare diligenter (ut diximus) observandum est, quæ exquirite causa sit morbi effectrix, ac remedium unicuique conveniens accommodandum.

Si podagra a bilioso humore nascatur.

Incipiamus igitur de dolore verba facere, qui ob biliosum humorem nascitur; etenim magna ex parte, quum ejusmodi humor superat, fluxiones in articulos decumbere consueverunt. Noces autem an humor qui infuit biliosus sit, inde quod nullus manifestus tumor articulis oboritur. Deinde, quod ager igneam potius caliditatem quam distensionem aut gravitatem quandam insidentem percipiat: præterea quod particula dolens colore rubro spectetur, & refrigerantibus quidem oblectetur, juveturque magis ab ipsis, quam a calefacientibus. Cæterum etiam cause quæ præcesserunt, item ætatis, temperatura,

E 3

DEMETRII PEPAGOMENI

L I B E R



PODAGRA

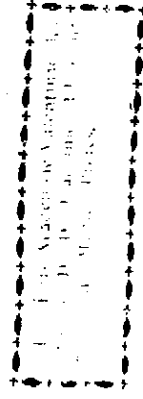
GRÆCÆ ET LATINE

*Quem ope MS. Bibliotheca Lugduno-
Batava recensuit & notis
illustravit.*

JOH. STEPH. BERNARD.



LUGDUNI BATAVORUM,
Apud PHILIPPUM BONK,
M D C C X L I I.



P E R O R A T I O .

C A P U T XLVI.

Hac ego differui, placita artis, & scientiam hominum harum rerum prudentium secutus. Quod si quis prae-eunte divino superne auxilio, cum inter-cessione immaculatæ Deiparæ Virginis, recte & inculpate his, quæ dixi, usus fue-rit, propediem quod quærit, obtinebit, & magnam ex eo, Deo juvante, utilita-tem capiet.

F I N I S .



N Auto

E Π Ι Λ Ο Γ Ο Σ .

K E Φ Ms.

Tαῦτα μὲν ἔρηται μὲν κατὰ τὸ δοκοῦν τῆ τέχῃ καὶ τῇ διαγωγῇ τῶν αὐτῶν ἐπιστημῶν ἀδελφῶν ἐπομένων. ὅς ᾿ ἂν, θείας προηγουμένης ἀνάθεμν βοήθειας, σὺν τῇ προσβίβῃ τῆς πανάγου θεοτόκου, χρησθῆται τοῖς ἐξημένοις ὀρθῶς καὶ ἀπτάτως, ἕκ ἐῖς μακρὰν ἀποτεύξε-ται ἡ ζήτουμένου, καὶ μεγάλην ἐύριστην ἐκ τῆ- του σὺν θεῷ τῆν ὠφέλειαν.

T E Λ Ο Σ .





T H O M Æ
 SYDENHAM, M. D.
 TRACTATUS
 DE PODAGRA
 ET HYDROPE.

*Non fingendum, aut excogitandum, sed inveniendum, quid
 Natura faciat, aut ferat. Bacon.*

Dulcissimo Viro

T H O M Æ S H O R T, M. D.

Coll. Med. Lond. Soc.



*N tibi, Humanissime Vir, Tractatum de Podagrâ & Hydrope,
 loco sſſioris voluminis quod animo deflaueram; Hystoriam
 Præxi Morborum Chronicorum, eorum maxime circa quas uoca
 atque omnes nervos his rebus pius ſaiâ intendendo, atrociores po
 dagra paroxyſmum mihi acciſſerim quàm quo alius, ut paſo, ſue
 ram multatus, res ipſa monebat, ut hæc ſuſpiraciones uel inuitas ponerem, &
 mihi eandem ipſe conſulerem, hoc tantum morbus dies quadantenus expediſſe con
 Tom. II.*

M m m
 ſentio

G U I L H E L M I
 MUSGRAVE

*M. D. Inchyti Medicorum Londinenſium Collegii,
 & Regiæ Societatis Socii,*

D E
 A R T H R I T I D E
 S Y M P T O M A T I C A
 D I S S E R T A T I O.

Αρθρίτις ἐν Ουρίαισι παλαιὰς καὶ ἐπιπέρας. Hippocr.

EDITIO NOVA accuratior.



G E N E V Æ.

Apud FRATRES DE TOURNES,

M. DCCXX,

RESEARCHES ON GOUT.

PART I.—THE URINE IN THE DIFFERENT FORMS OF GOUT.

PART II.—THE INFLUENCE OF COLCHICUM UPON THE URINE.

BY

ALFRED B. GARROD, M.D., F.R.S.,

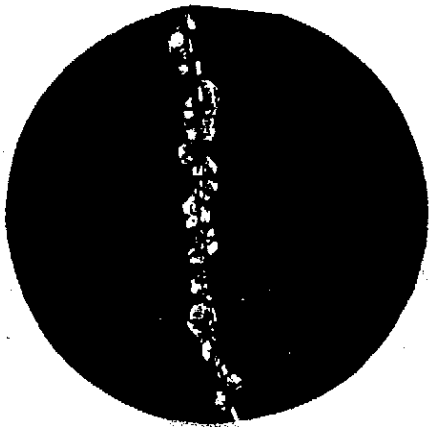
FELLOW OF THE ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS; PROFESSOR OF MATERIA MEDICA, THERAPEUTICS, AND CLINICAL MEDICINE IN UNIVERSITY COLLEGE; PHYSICIAN TO UNIVERSITY COLLEGE HOSPITAL.

Received June 7th.—Read June 8th, 1886.

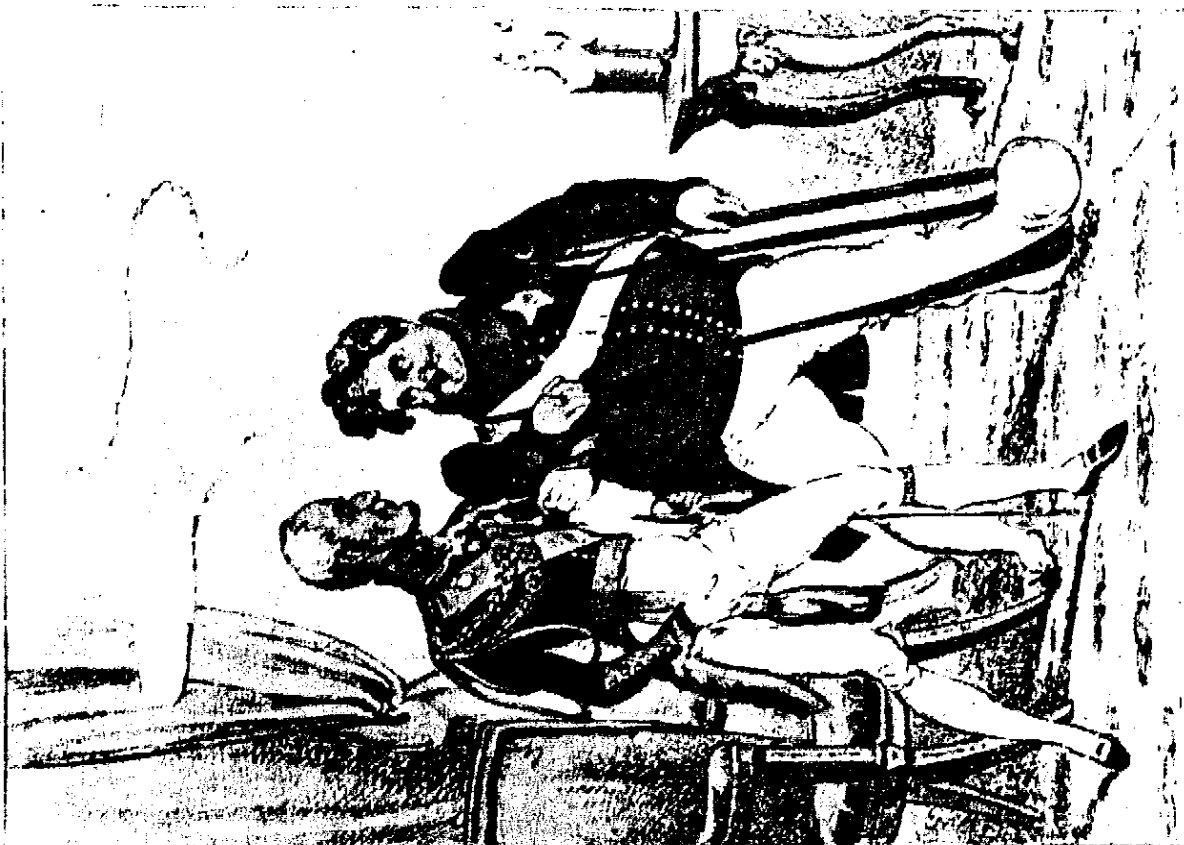
PART I.—THE URINE IN THE DIFFERENT FORMS OF GOUT.

CONSIDERABLE discrepancy of opinion at present exists with regard to the characters presented by the urine of patients labouring under the different forms of gout, and statements of a conflicting nature have been often put forward, in works devoted to the consideration of this disease. Such discrepancies have arisen, partly from the urine presenting great varieties of appearance in different subjects and at different periods, and partly, also, from the imperfect methods which have been adopted for the examination of this fluid. The errors, however, have not usually been caused by any defect in the methods of analysis,

Texto de Garrod donde refiere sus investigaciones en la orina del gotoso.



Prueba del hilo de Garrod para el urato sódico, demostrando la presencia de hiperuricemia en pacientes con artritis gotosa: "... una fibra de hilo con rombos de ácido adheridos a la misma, observada bajo luz polarizada ..." (A.B. Garrod, "The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout", London, Walton and Moberly, 1859).

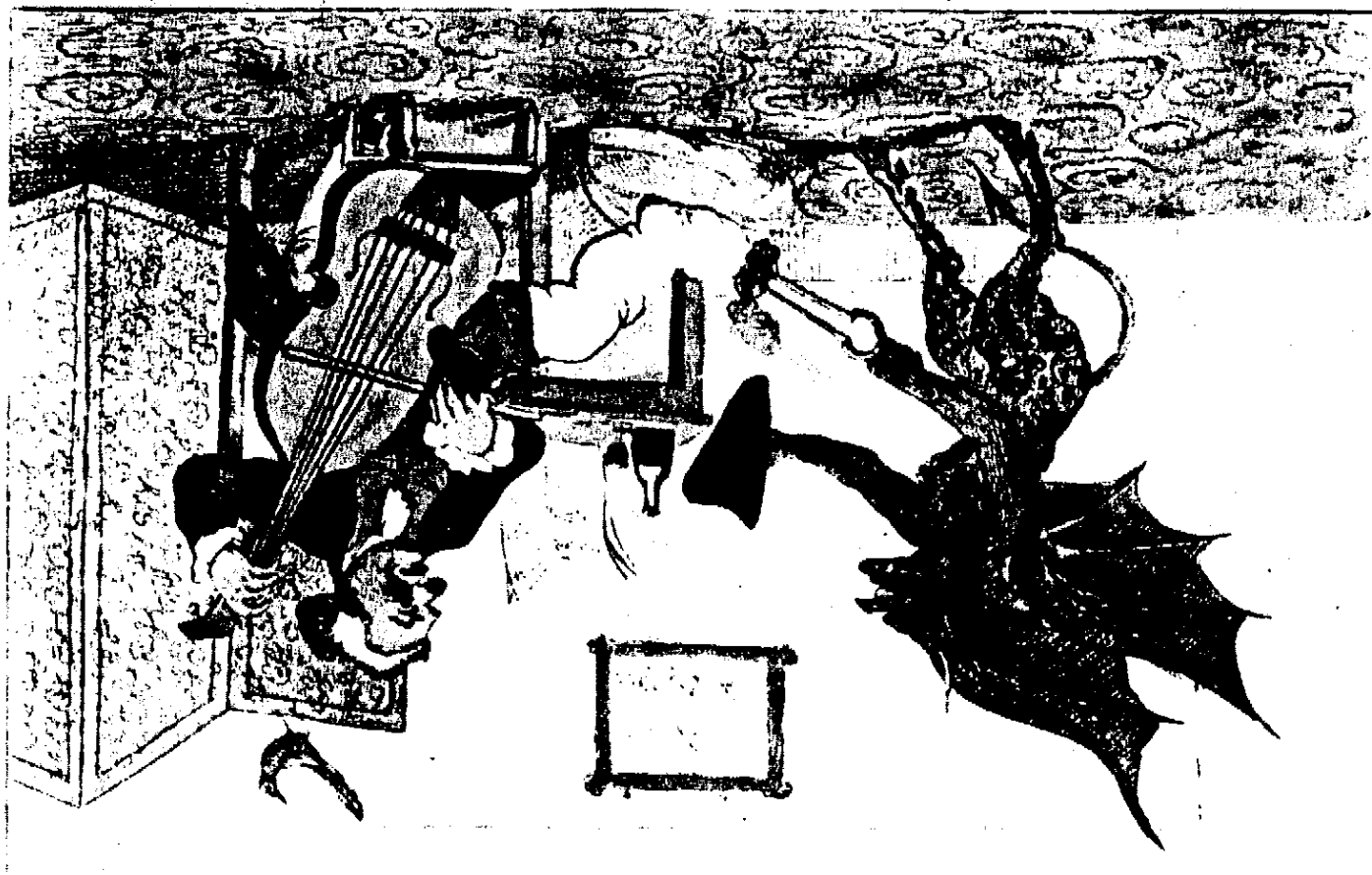


THE TWO HAPPIEST MEN XVII

Grabado satírico sobre la gota.
Biblioteca nacional de Medicina. (U.S.A.)

Tratamiento de la gota por baño de vapor, s. XVI.

Strigum of the Gout



Contestación del Excmo. Sr. Prof.
Dr. D. Juan Manuel de Gandarias y Bajón
Presidente de la
Real Academia de Medicina
del País Vasco

Excmos. e Ilmos. Srs. Colegas,
Señoras y Señores:

I. RASGOS DEL RECIPIENDARIO

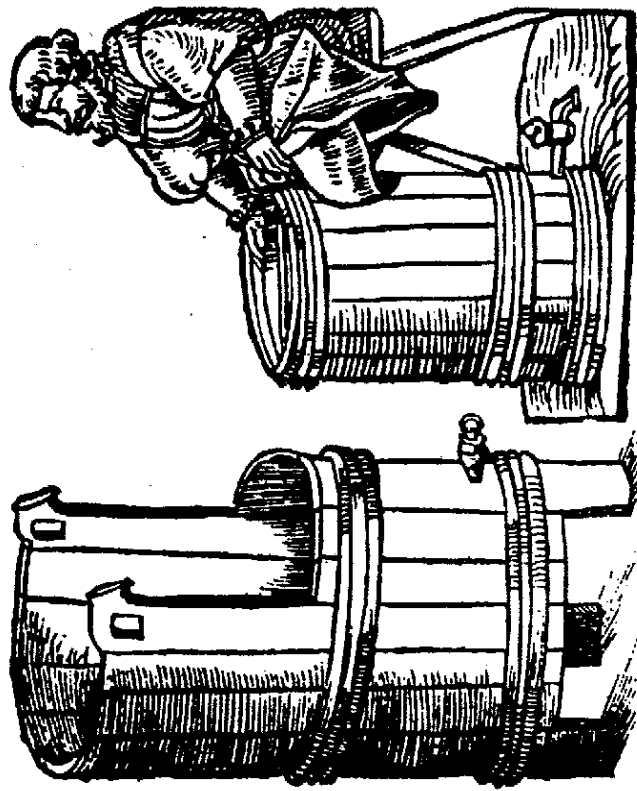
En el turno de hoy accede a nuestra Corporación el doctor don Manuel Vitoria Ortiz, Profesor de Historia de la Medicina en nuestra Universidad, desde que comenzara a impartirse esta materia en el Facultad de Medicina.

A partir de sus estudios de licenciatura en Salamanca, en la década de los sesenta, tengo referencias directas y asiduas sobre nuestro recipiendario. Estas circunstancias me acreditan para presentarlo con la información necesaria y, además, con el mayor agrado pues se trata de un antiguo alumno mío muy querido y de un colega leal, valioso, responsable y entusiasta. Para no incurrir en elogios que parezcan producto del capricho o de la veleidad, presentaremos escuetamente sus merecimientos, acompañándolos de opiniones expuestas por terceros sobre la tarea y categoría del Dr. Vitoria en el campo de Historia de la Medicina.

Becario de la Excma. Diputación Foral de Vizcaya durante toda la carrera y, por dos años más, hasta la terminación de su Tesis Doctoral en 1972, que obtuvo la máxima calificación en tribunal presidido por el Prof. D. Pedro Laín Entralgo, máxima figura internacional de la especialidad. El título del trabajo, dirigido por el Prof. Sánchez Granjel, fue el de **Vida y Obra del Dr. Areilza**. Esta tesis doctoral fue la primera leída en nuestra Facultad, siendo decano el que hace este relato y que formó parte de dicho tribunal, apreciando el criterio de los componentes técnicos de dicho Jurado, Profs. Granjel y Laín Entralgo. Tal trabajo alcanzó un nivel suficiente como para que el Prof. Vitoria fuera espolcado por estos maestros para publicar un libro sobre la **Vida y Obra del Dr. Areilza**. Respecto al resultado habido, además de ser una obra entrañable y extraordinariamente solicitada, se pronunció así el Prof. Gramjel, en 1975: "Sabemos que actualmente tiene en curso de ejecución otros empeños históricos; queremos animarle a concluirlos y no cejar en este quehacer. La historiografía médica vizcaína tiene en el Doctor Vitoria su mejor cultor".

Para su mejor formación, el Prof. Vitoria realizó estudios de especialización e investigación en la Universidad Claude Bernard, de Lyon, merced a una beca que le concedió el Gobierno francés en 1974.

En su activo docente, al frente del Dpto. de Historia de la Medicina de nuestra Universidad desde hace nueve años, el Prof. Vitoria ha impartido numerosos Cursos monográficos del Doctorado, dirigido Tesinas de Licenciatura y Tesis Doctorales. Recientemente se ha leído una de ellas en la Universidad de Navarra, con la calificación de Sobresaliente "cum Laude".



Tratamiento de la gota por baño de vapor, s. XVI.

El Prof. Vitoria es, además, Licenciado en Filosofía y Letras, Sección de Psicología, por la Universidad de Deusto (1981), lo que ha de permitirle una mejor exploración humana de sus personajes históricos.

En el apartado de los galardones mencionamos los siguientes:

Premio Biohorm, por su Tesis de Licenciatura.

Premio de Investigación Histórica, de la Caja de A. Vizcaína, por su Tesis Doctoral.

Premio de Investigación el Ateneo (Vida y Obra de Nicolás Achúcarro).

Premio Real Academia de Medicina de Bilbao, por su tema "Epidemias de Cólera en Vizcaya en el siglo XIX". Este premio le hizo merecedor de su nombramiento como **Académico Correspondiente** de nuestra Corporación.

Entre las publicaciones del Prof. Vitoria destacamos varios libros editados por la Gran Enciclopedia Vasca, así como las reseñas que de los mismos han hecho prestigiosos historiadores y escritores:

Vida y Obra del Dr. Areizta, ya comentada.

Vida y Obra de Nicolás Achúcarro, prologada por el Prof. Granjel, del que son estos sueltos: "El estudio del Dr. Vitoria sobre Nicolás Achúcarro, una de las figuras del mundo científico hispánico más necesitada de conocimiento y justa valoración, lo integran dos partes: en la primera se recompone la biografía del histopatólogo nacido en Bilbao en 1880 y que muere en la villa en 1918, una vida, la de Achúcarro, que la muerte truncó cuando mayor era la esperanza puesta en su labor de investigación. Manuel Vitoria ha conseguido componer un veraz retrato del que fue Nicolás Achúcarro desde los años de infancia vividos en Bilbao, explicando las etapas que cabe diferenciar en su formación de hombre de ciencia, las enseñanzas que recibió, etc. La segunda parte del estudio es una recopilación de la labor científica de Achúcarro, lo que constituye una excelente recopilación de textos hoy de difícil hallazgo. Pone remate al volumen la transcripción de artículos, todos de indiscutible interés, que sobre Achúcarro escribieron, recordándole o sometiendo a juicio su obra científica Ramón y Cajal, Marañón, Fernando de Castro y Lafora; Unamuno, Ortega y Gasset, Juan Ramón Jiménez y Ricardo Baroja; Miguel Prados Such y Javier Martín Artajo". El Prof. Granjel dice así de Manuel Vitoria en esta ocasión: "tiene a su cargo la enseñanza de la Historia de la Medicina en la Universidad de Bilbao, cometido docente que cumple, me consta, con dignidad, y como investigador trabaja en la realidad que se le ofrece más próxima: el, pasado de la Medicina vasca".

Otro libro es la **Vida y Obra del Dr. Urrutia**, igualmente prologada por su maestro el Prof. Granjel.

Los Hospitales mineros de Triano es una obra prologada por el escritor Luis de Castresana, quien se manifiesta en estos términos: "Lo diré de entrada y sin rodeos: es éste un libro apasionante y excepcional". En otras líneas se lee: "Porque los Hospitales Mineros de Triano constituyen, sí, el motivo y la piedra angular de este interesante libro de Manuel Vitoria Ortiz; pero el tema está sabido y prodigiosamente enriquecido por el contexto de los conflictos sociales, de la historia minera, de las huelgas, del nacimiento del socialismo, de los problemas de la emigración, de las mil y dos convulsiones

de todo tipo que azotaron nuestra geografía minera. Lo que en **El Intruso**, de Blasco Ibáñez, queda de manera un tanto doctrinaria y borrosa, no muy convincente como testimonio novelesco, alcanza aquí, en este libro de Vitoria Ortiz, toda su explosiva, escueta e impresionante realidad. Es, en verdad, un testimonio que aún avergüenza, impresiona, emociona y duele: un testimonio que, en ocasiones, alcanza en estas páginas dimensiones casi alucinantes".

Asimismo, añade: "Como su mente científica y su prosa suelta de escritor avezado, el doctor Manuel Vitoria ha conseguido palabra a palabra, página a página, un libro riguroso y esencial que se lee con creciente interés desde el principio hasta el final y que es, a un tiempo, tierno y terrible, emocionante y estremecedor, aleccionador y patético.

La obra **Epidemias de Cólera en Vizcaya**, en el siglo XIX, ha sido prologada por el Prof. Lain Entralgo, quien se expresa al respecto: "Movido por este general impulso, Manuel Vitoria, joven, animoso y activo investigador de la medicina de su país natal, Vasconia, ha recogido en este libro los más importantes datos acerca de lo que la epidemia cólera fue en la Vizcaya del siglo XIX. De las cinco grandes y universales oleadas de cólera asiático que suelen distinguir los epidemiólogos, cuatro afectaron de manera especial a los habitantes del viejo Señorío". En otros renglones se muestra: "Desde un punto de vista estrictamente médico, dos aspectos del trabajo de Vitoria me parecen destacables: la notable y favorable evolución de la respuesta médico-sanitaria a la enfermedad, desde la tan precaria de 1834 hasta la tan bien documentada y planeada de 1894...". El Prof. Lain añade luego: "Después de sus monografías sobre Areizta, Achúcarro, y Urrutia, Manuel Vitoria ha dado un paso más hacia una ambiciosa meta, la historia general de la medicina en el País Vasco. Ojalá no decaiga el brío y la generosidad de su ánimo, y dentro de unos años, definitivamente adiestrada y acendrada su técnica de historiador, pueda ofrecérsenos la a cuantos de veras amamos la verdad y el bien de la tierra y gris, de la hermosa y noble Euskalerría".

Con esta transcripción resultaría pálido que nos pronunciáramos intentando cargar el acento en los merecimientos sobrados que acreditan a nuestro patrocinado, para ingresar en esta Real Academia como miembro de número, a la que aportará sus esencias histórico-científicas y su inteligencia acuciada por la pasión que anima el amor a la tierra, de lo que ha dado muestras continuamente.

II. PLANTEAMIENTO CIENTIFICO

Con respecto al tema elegido por el recipiendario, subrayamos que es un modelo instructivo de la patología molecular sobre el que se ha investigado desde antiguo como ha ocurrido con la diabetes. Ambas entidades ofrecen ejemplos elocuentes de la extraordinaria y creciente importancia que la investigación bioquímico-fisiológica tiene en los campos de la clínica y de la terapéutica.

El aumento en la concentración de ácido úrico en sangre cursa inadvertidamente o desencadena la afección que llamamos **gota**. El ácido úrico o los uratos precipitan con facilidad en los tejidos cuando sus

concentraciones son elevadas, originando acúmulos de cristales llamados **tofos** que constituyen la lesión característica inductora de un proceso inflamatorio. Las localizaciones más frecuentes de los tofos se denotan en tendones, bolsa patelar, olécranon, oreja (hélix y anthélix), palmas de las manos y plantas de los pies.

Su asiento en el riñón ocasiona, con frecuencia, nefrolitiasis y eventual insuficiencia renal. El ácido úrico es una sustancia nefrotóxica que de hecho, es causa de muerte en un buen porcentaje de gotosos.

El síntoma subjetivo más importante de la gota, dolor o molestias de la artritis, es la consecuencia irritativa del depósito de cristales de ácido úrico en las articulaciones correspondientes.

En definitiva, **la gota es una afección articular acompañada de hiperuricemia y, en muchos casos, de tofos o concreciones de ácido úrico en diversos tejidos.**

III. PROCEDENCIA DEL ACIDO URICO

En la génesis del ácido úrico, los metabolitos que lo preceden de inmediato son **hipoxantina y xantina que -junto con la adenina y guanina- componen las cuatro purinas principales. En efecto, la enzima, xantinaoxidasa cataliza la oxidación sucesiva de hipoxantina en xantina y de xantina en ácido úrico.**

El ácido úrico es, pues, el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre. En otras especies opera una **uricasa** que convierte a este metabolito en alantoina, una sustancia más hidrosoluble y, por ende, menos nociva y más fácilmente eliminable, lo que les exonera de la efeción gotosa.

III. FUENTES DE PRODUCCION

Todo proceso que conduzca a la formación de purinas puede abocar a la producción de ácido úrico. En tal sentido, especialmente en las alteraciones metabólicas que cursen con aumento en la fabricación de purinas, hay hiperproducción de ácido úrico y, con ello, riesgo de aparición del síndrome gotoso.

Sumarizando señalaremos que las tres fuentes principales implicadas son:

1. Metabolismo endógeno de purinas.
 2. Aporte de nutrientes.
 3. Catabolismo de nucleoproteidos en los tejidos.
- En definitiva, la procedencia del ácido úrico es endógena, como indican los apartados 1 y 3 y exógena o alimentaria como marca el punto 2.

En la producción endógena de ácido úrico citamos, pues, dos variantes por biosíntesis de purinas (punto 1) y por catabolismo de ácidos nucleicos de los tejidos (punto 2), circunstancia esta última que puede cursar con alto y grave rendimiento en algunas afecciones (leucemias, carcinomas, etc.), como señalamos en el apartado XIII.

IV BIOSINTESIS DE PURINAS

Comienza con la formación de **fosforribosilpirofosfato (PRPP)** por condensación de pirofosfato con ribosa-5-P, en operación catalizada por una **kinasa** que efectúa la transferencia de pirofosfato.

Partiendo de la fosforribosilpirofosfato (**PRPP**) se opera la secuencia (1) señalada en la fig. 1, consistente en la formación de **5-fosforribosil-1-amina** por incorporación del grupo amino de la glutamina en la molécula de **PRPP**, liberándose pirofosfato y ácido glutámico. Esta reacción, catalizada por la enzima **PRPP-amidotransferasa**, constituye la etapa limitante de la síntesis de purinas, estando sometida a un retroefecto negativo o inhibidor por incremento de los niveles de nucleótidos púricos (ácidos xantílico, guanílico, inósico, adenílico, así como sus derivados, **GTP, ITP, ATP**, etc).

En la etapa siguiente (2), la glicina se une a la fosforribosilamina en reacción catalizada por la **glicinamida-cinasa-sintetasa** o **GAR-sintetasa** (EC 6.3.1.3). El aporte de energía corre a cargo del **ATP** que se disocia en **ADP+Pi**, obteniéndose glicinamidarribótido o **GAR**. Por empleo de glicina radiactiva se ha podido demostrar que en la gota primaria hay un incremento en la síntesis de purinas. Tras otras etapas, que no aparecen más que en el gráfico de las reacciones citadas, se forman ribonucleótidos púricos (ácidos xantílico, inósico, guanílico, adenílico), cuyas concentraciones elevadas actúan como inhibidores de la secuencia de paso de **PRPP** a 5-fosforribosil-amina. Es decir, se ejerce un control sobre el enzima **PRPP-amidotransferasa** ante un exceso de los nucleótidos citados.

Hay otros mecanismos de regulación y control de la biosíntesis de purinas, en los que no entramos dada la limitación de espacio que exige esta contestación. Solamente citamos que una alta concentración intracelular de un tipo de bases como adenina y guanina es suficiente para que se originen hipoxantina y xantina, sin necesidad de una biosíntesis "de novo" como la que hemos reseñado. Igualmente los nucleótidos de adenina y guanina son interconvertibles en los nucleótidos de hipoxantina y xantina, respectivamente.

V. CIRCULACION DEL ACIDO URICO EN SANGRE

El ácido úrico se halla casi enteramente al estado de uratos monovalentes, esto es en forma disociada aniónica. Abunda mucho más en plasma que en los hematíes. Su nivel normal en suero o plasma es de 1,5 a 4,5 mg/100 ml (0,119 a 0,381 mmol/L). La relación de concentración mujer/hombre es de 0,85 hasta la menopausia, exclusive; después, los valores son sensiblemente iguales en ambos sexos. En los niños la tasa de urato en sangre es notablemente superior durante el primer año de vida, estabilizándose posteriormente al nivel de unos 4 mg/100 ml (0,24 mmol/L).

El "fondo" de ácido úrico mixto resultante de la síntesis endógena y de la dieta es de unos 800 a 1.000 mg. En el gotoso, diríamos típico, este fondo es de 10.000 mg. Aunque debemos insistir en que muchos gotosos no muestran valores elevados de su uricemia.

VI. SUERTE DE LA PURINAS

Tanto las purinas elaboradas por síntesis "de novo", como las procedentes de los nutrientes dietéticos y las liberadas por la degradación de los ácidos nucleicos en los tejidos siguen una de las dos vicisitudes siguientes:

Resultan oxidadas con la formación consiguiente de ácido úrico o experimentan procesos de síntesis hasta formación de ácidos nucleicos.

VII. FORMACION DE ACIDO URICO

Como ya indicamos anteriormente, el producto final del catabolismo de las purinas en el hombre es el ácido úrico (fig. 2). La adenina es, en cierta proporción, oxidada hasta hipoxantina por intervención del enzima **adenasa** que lleva a efecto una desaminación. Igualmente, el ácido adenílico (AMP), por una **adenílico-desanimasa**, se convierte en ácido inósico (IMP), soltándose ribosa-fosfato e hipoxantina en la secuencia siguiente. A continuación, la **xantinoxidasa** convierte a la hipoxantina en xantina y a ésta en ácido úrico. Esta enzima es una deshidrogenasa que resulta inhibida por sus propios sustratos naturales (hipoxantina y xantina) en cuanto la concentración tisular de éstos sobrepasa cierto nivel (1.10-4 M), circunstancia que en el sujeto normal bloquea la producción excesiva de ácido úrico. En la molécula de xantinoxidasa hay dos coenzimas **FAD**, dos átomos de molibdeno y ocho átomos de hierro no hemínico. La guanina puede formar también xantina y desde ésta originarse ácido úrico por la **xantinoxidasa**.

En consecuencia, como la producción de ácido úrico a partir de purinas depende de la **xantinoxidasa**, el tratamiento de la gota puede beneficiarse de una inhibición de este enzima, lo que se consigue por la administración del fármaco **alopurinol**, según explicamos en el apartado XV.

VIII. REUTILIZACION DE PURINAS

Las bases púricas guanina, hipoxantina y xantina son reutilizadas en cierta proporción para resintetizar nucleótidos, mediante la operación de enzimas importantes, del que destacamos la **hipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasa (HGPRT)**. Una deficiencia de HGPRT determina una disminución del fondo de nucleótidos (IMP, GMP, XMP), que sabemos constituyen un factor de inhibición de la **PRPP-amidotransferasa**.

IX. CAUSAS DE HIPERURICEMIA

Bioquímicamente pueden condensarse en dos, que entrañan una serie de variantes:

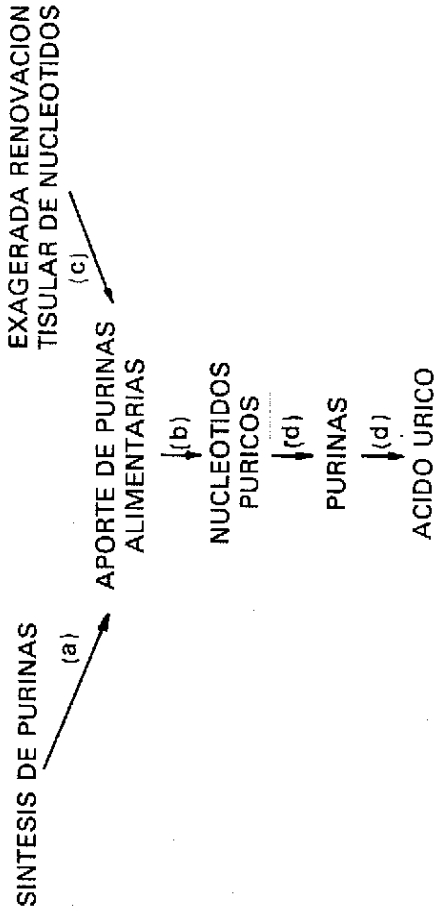
- 1) Sobreproducción de ácido úrico.
- 2) Hipoeliminación de ácido úrico.

X. SOBREPDUCCION DE ACIDO URICO

Como se esquematiza en el cuadro siguiente, las causas que inducen

un exceso de producción de ácido úrico son:

- a) Incremento en la síntesis de purinas.
- b) Aumento por aporte alimentario.
- c) Ritmo exagerado en la renovación ("turnover") de ácidos nucleicos a nivel de los tejidos.



XI. INCREMENTO EN LA SINTESIS DE PURINAS (a)

Constituye la denominada **gota primaria**. Puede resultar de varias anomalías, como:

- 1) **Sobreproducción de PRPP**
- 2) **Exceso de producción de glutamina**
- 3) **Defectos de control sobre la enzima PRPP-amidotransferasa**
- 4) **Deficiencia enzimática en HGPRT**

XI.1 Sobreproducción de PRPP.- El aumento de producción de fosforibosilpirofosfato (PRPP) resulta de incrementos en la actividad de la enzima **glutación-reductasa**, que repercute en una sobreproducción de ribosa-5-fosfato y, por ende, en una posible elevación de la fosforibosilpifosfato o PRPP.

XI.2 Producción excesiva de glutamina.- La producción exagerada de glutamina a partir de ácido glutámico, por incremento en la actividad de **glutamato-deshidrogenasa (GDH)**, constituye un punto de partida específico, junto con el aumento de PRPP que referimos en el apartado anterior, para que se canalice la biosíntesis de purina por intervención de la **PRPP-amidotransferasa**. Esta enzima constituye la **rate limiting** o etapa de control en el camino de la síntesis de á. úrico.

XI.3 Defectos en el control de la PRPP-amidotransferasa.- Como terminamos de referir, es una sustancia cuya actividad decide el nivel de producción de purinas-á. úrico por "síntesis de novo". A este respecto señalaremos que hay hormonas que exaltan su actividad, como **ACTH**, **TSH** y, lo que parece más importante, las hormonas sexuales masculinas (testosterona). Le induciría así un incremento en la producción de purinas y, finalmente, de ácido úrico. De aquí podría resultar la incomparablemente

superior incidencia de la gota en el varón respecto a la mujer en edades comprendidas entre los 30 y los 50 años.

Por el contrario, parece ser que el estradiol, la hormona femenina estrogénica más importante, actuaría restringiendo la actividad de la **PRPP-amidotransferasa**.

XI.4 Deficiencia enzimática en HGPRT. Síndrome de Lesch-Nyham.- La reutilización de purinas (hipoxantina, guanina, xantina) para el reciclaje de nucleótidos es un fenómeno anabólico y, por tanto, diametralmente opuesto al de catabolismo de purinas que, como sabemos, aboca a la formación de ácido úrico. La enzima **HGPRT** o **hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa** participa en dicha síntesis de nucleótidos y si defecto causa una afección llamada **síndrome de Lesch-Nyham** o hiperuricemia juvenil: un error congénito transmitido por un gen recesivo ligado, al parecer, al cromosoma **X**, que afecta a niños, no a niñas, caracterizado por hiperuricemia, artritis gotosa, excreción aumentada de uratos por riñón y nefrolitiasis. Suele acompañarse de alteraciones neurológicas y psicológicas, como paraplejía espástica, coreoatetosis, deficiencia mental, conducta agresiva y automutilación.

XII. ALTO CONTENIDO EN PURINAS EN LA DIETA (b)

Un aporte elevado de purinas en la dieta no influye notablemente en los niveles de uratos en sangre. Más repercusión a este respecto ejercen las dietas ricas en proteínas y grasas. La gota es más frecuente en poblaciones con un buen standard de vida, que consumen abundancia de carnes, pescados, mantequilla, etc.

Lo que llamamos **gota secundaria** reconoce como una de sus causas la que terminamos de referir, así como las que relatamos en los apartados siguientes.

XIII. RITMO DE RENOVACION EXAGERADO DE ACIDOS NUCLEICOS

La renovación rápida ("turnover") de ácidos nucleicos que transcribimos en el punto (c) del esquema de sobreproducción de ácido úrico puede deberse a las siguientes causas:

- 1) Procesos malignos: leucemia, enfermedades mieloproliferativas y a menudo, anemia perniciosa.
 - 2) Tratamiento de tumoraciones malignas.
 - 3) Destrucción tisular intensa (por inanición o por lesión tisular).
- Todas estas modalidades de causas se caracterizan por una intensa destrucción de núcleos celulares con la hiperuricemia consiguiente. Lo mismo induce a este respecto un proceso maligno como los citados anteriormente que un tratamiento tumoral con citotóxicos o radioterapia, originándose exceso de ácido úrico que puede llegar a interferir la función renal por bloqueo tubular motivado por los cristales de ácido úrico o de uratos. En cuando a la destrucción tisular intensa señalamos que hay intenso catabolismo de purinas y por tanto excesiva producción de ácido

úrico. A esto se asocia una intensa cetosis (acidosis) que compromete la eliminación de ácido úrico por vía renal. Recordemos que los cetoácidos como el pirúvico o productos como el láctico y el betahidroxibutírico son sustancias competitivas del ácido úrico en el proceso de eliminación renal.

XIV. HIPOELIMINACION DEL ACIDO URICO

Como ya hemos referido anteriormente, la tasa de ácido úrico o de uratos en plasma es de 1,5 a 4,5 mg por 100 ml. Este nivel resulta de un equilibrio entre su producción y eliminación.

La eliminación del á. úrico se efectúa mayoritariamente por el riñón (> 75 %). En proporción también importante el ácido úrico se elimina por **uricolisis** bacteriana intestinal. Referiremos algunos datos concretos sobre la evacuación renal del ácido úrico.

A este respecto, mejor que de ácido úrico es hablar de uratos o forma disociada del ácido úrico. A **pH** neutro o alcalino, el ácido úrico se halla en forma de uratos. Por eso, en sangre y en la orina filtrada por los glomérulos, abunda al estado de uratos que son sustancias más solubles que el ácido úrico y, por tanto, más fácilmente eliminables, de donde el beneficio de alcalinizar la orina como base de uno de los tratamientos de la nefrolitiasis úrica. El urato, filtrado por el glomérulo, es reabsorbido y secretado por el túbulo proximal. El transporte del urato a través de la membrana tubular, se efectúa por mecanismo activo, con aporte de energía y un carrier específico. Resultemos que la hipoeeliminación de ácido úrico es causa importante de la **gota secundaria**.

El paciente gotoso suele, responder peor a la prueba de sobrecarga de ácido úrico aunque muestre en otros aspectos una función renal normal.

El alcoholismo y el aumento en la concentración de ácido láctico en sangre repercuten en una menor eliminación renal de uratos. Recordemos que Galeno achacaba la gota al abuso de bebidas alcohólicas.

Los fármacos utilizados para facilitar la excreción de uratos por riñón actúan o sobre la reabsorción o sobre la secreción tubular, dependiendo del grado de respuesta de las dosis aplicadas y de la situación del paciente gotoso en relación con su carga de urato en sangre.

XV. FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA GOTA

Por todo lo expuesto precedentemente, el tratamiento de la hiperuricemia se basa en la administración de:

- 1) Inhibidores de la xantinoxidasa (véase punto d en el esquema de sobreproducción de ácido úrico).
- 2) Fármacos uricosúricos.

En cuanto los inhibidores de **xantinoxidasa** destaca el **alopurinol**, que actúa competitivamente frente a la hipoxantina con la que tiene una extraordinaria semejanza. Solamente se diferencian en que mientras la hipoxantina tiene un nitrógeno en posición 7 el alopurinol lo tiene en posición 8, lo que es sumamente importante, pues el ácido úrico es una 2, 6, 8 trioxipurina. Resulta un inconveniente para la formación de este cuerpo el

que el alopurinol tenga en posición 7 un nitrógeno y no un grupo **CH** como la hipoxantina que resulta fácilmente oxidable. Pero, además, el alopurinol es competidor de la hipoxantina a nivel enzimático. El alopurinol se convierte en aloxantina u oxipurinol por acción de la xantina oxidasa, mientras que la hipoxantina se transforma en xantina y ácido úrico, sucesivamente, por la intervención de dicho enzima.

De otra parte, el alopurinol se convierte en alopurinolnucleótido, consumiendo en esta ruta **PRPP** o fosforribosilpirofosfato, igual que para la síntesis de novo de purinas normales (hipoxantina, xantina, guanina).

El agotamiento de **PRPP** motiva la suspensión de dicha síntesis de purinas y, por ende, de ácido úrico. Y además, el alopurinolnucleótido inhibe la actuación de la **PRPP**-amidotransferasa, etapa limitante de la biosíntesis de purinas (véase cuadro fig. en secuencia 1).

Sobre los fármacos uricosúricos recordemos lo anotado en hipoeimianación de ácido úrico que facilitan la excreción de este catabolito por el riñón. Ejercerá su efecto por disminución de la reabsorción de uratos en el túbulo proximal o por aumento en la secreción de ácido úrico en dicho túbulo. Como ejemplos, citamos: los salicilatos, prebenecida y sulfínpirazona, que despliegan efectos positivos aplicados a dosis elevadas, mientras que la clorotiazida es más eficaz a dosis moderadas.

XVI. GOTA, HORMONAS Y LISOSOMAS

Se acostumbra a clasificar la **gota** en las modalidades de **gota primaria** y **gota secundaria**. La gota primaria, por un trastorno en el metabolismo de las purinas, de base genética, que afecta mayoritariamente a hombres maduros o senectos. En la mujer es poco frecuente, surgiendo casi siempre en la edad menopáusica. Estos hechos parecen implicar necesariamente una influencia hormonal selectiva, siendo los andrógenos responsables de la alta incidencia de la gota en el hombre. Los estrógenos, por el contrario, serían protectores de la mujer frente a este error metabólico de las purinas y frente a sus consecuencias. En principio, la tasa de ácido úrico en plasma es superior en 1 mg/100 ml. (0,565 normal/L) en el hombre que en la mujer.

Aunque nuestra interpretación bioquímica-patológica es aún muy incompleta sobre la gota, sí que podemos establecer algunas relaciones de causa-efecto en este desorden metabólico hiperuricémico.

En los focos donde se acumulan cristales de ácido úrico y uratos se producen reacciones tisulares iniciales por fagocitosis de dichos cristales. Los leucocitos actuantes, segmentados o polimorfonucleares, sufren después el ataque de dichos cristales en sus membranas endocelulares. Por dar ruptura de sus membranas lisosómicas se liberan de enzimas hidrolásicas (peptidasas, lipasas, beta-glucuronidasa, fosfatasa, lisozima y otras). El resultado ulterior será una destrucción tisular más o menos cuantiosa, con lo que se establecerá un proceso inflamatorio en toda regla.

Resulta curioso que en la gota, junto a la hiperuricemia, se acusa con cierta frecuencia una hipercalcemia. Nos impulsa la tentativa de atribuirlo a las fosfatasa liberadas de los lisosomas que desintegrarían los cristales de

apatita en tejido óseo y a la subsiguiente afluencia de calcio a la sangre, sin que se descarte un influjo hormonal de las paratiroides que actuaría en el mismo sentido y en una proporción notablemente superior.

La **gota secundaria**, o forma adquirida de esta afección que representa menos del 10% de los casos de gota, es una consecuencia consecutiva de la hiperuricemia motivada por otras alteraciones, principalmente por renovación exagerada de nucleótidos tisulares (leucemia, enfermedades mieloproliferativas, anemia perniciosa, etc.).

Lo que no está suficientemente esclarecido es porque en unas personas, con cifras de uricemia por encima de 7 mg/100 ml, no aparecen signos ni síntomas de gota; y en otras, con concentraciones que pudiéramos llamar normales, surge la afección gotosa.

Aunque en la mayoría de los casos, la gota, sea primaria o secundaria, muestra hiperuricemia significativa, por encima de los 7 mg/100 ml (0,40 mmol/L), debe haber una predisposición orgánica que favorece el desencañamiento de los signos y síntomas que caracterizan a esta afección y que son incompletamente conocidos. No olvidemos que hay diferencias raciales significativas en punto a concentraciones de ácido úrico en sangre.

XVII. ¿MERECE LA GOTA ALGUNA FRASE ELOGIOSA?

No quisiéramos dejar de apostar en favor del gotoso respecto a lo que pudiéramos llamar cierto privilegio. Intentaremos explicarnos así: hay cierta correlación entre inteligencia y concentración de ácido úrico en plasma o suero (Stetten y Hearon). Y se especula con la idea de que la hiperuricemia estimula la actividad de la corteza cerebral. El hecho de que el hombre carezca de la enzima **uricasa**, que convierte al ácido úrico en alantoina podría influir en la mayor encefalización y desarrollo de las circunvoluciones cerebrales en la especie humana. Sobre la categoría mental de famosos gotosos hay ejemplos indudables en la historia como el de Sydenham, al que debemos páginas inefables dedicada a su propia aflicción y que tan brillantemente ha referido el recipiendario.

He dicho.

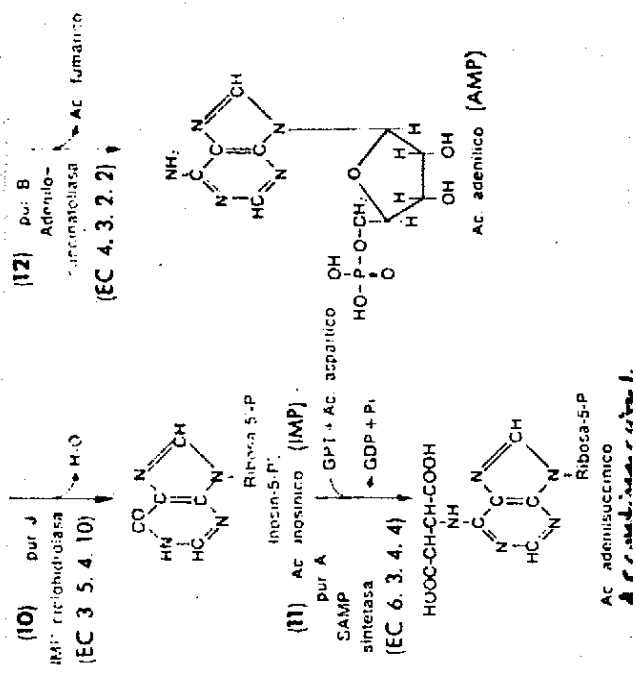


Fig. 1. (Continuación) Biosíntesis de ribopurinnucleotídicos.

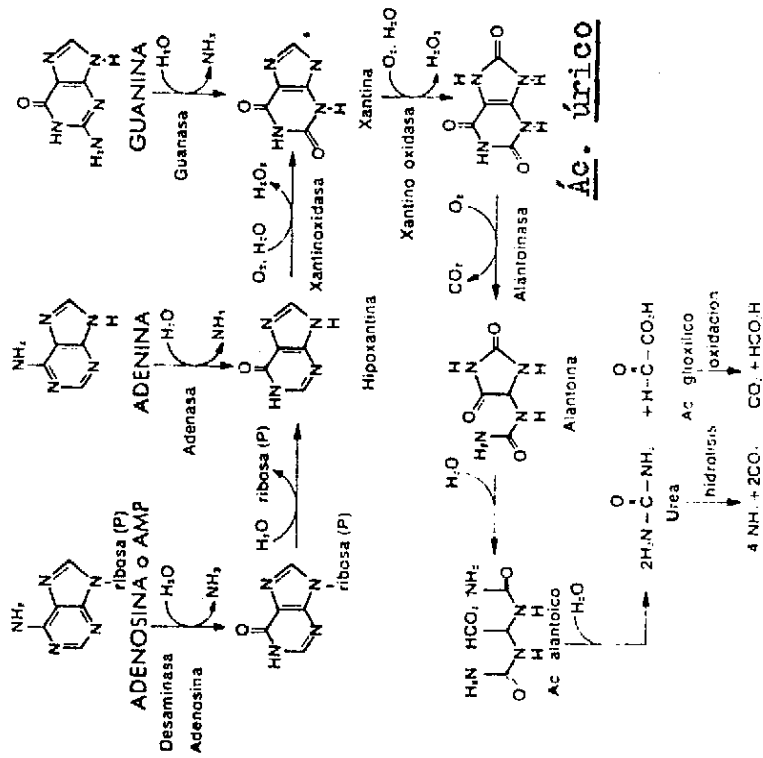


Fig. 2. Catabolismo de las purinas.