

Hiperuricemia y gota

-Abordaje clínico y terapéutico-

Dr. Gabriel Maciel*, Dr. Jorge Facal**

* Médico Internista y Reumatólogo. Profesor Agregado de Clínica Médica 1.
** Médico Internista e Infectólogo. Profesor Titular de Clínica Médica 1.
Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.



Resumen: La gota es una enfermedad inflamatoria causada por el depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones, regiones periarticulares y otros tejidos, habitualmente en pacientes hiperuricémicos, siendo su prevalencia mayor en hombres mayores de 65 años con otros factores de riesgo cardiovasculares.

Suele presentarse con ataques agudos, los que de no ser correctamente tratados pueden evolucionar a la cronicidad y quedar con importantes secuelas articulares.

Abstract: Gout is an inflammatory disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in joints, periarticular regions and other tissues, being more prevalent in men over 65 years with other cardiovascular risk factors.

It frequently presents with acute attacks which if are not correctly treated, can evolve to chronicity with important joint sequelae.

Palabras clave: Gota, hiperuricemia, ataque agudo de gota, gota crónica.

Key words: Gout, hyperuricemia, acute gout attack, chronic gout.

Introducción

El ácido úrico es el metabolito final del metabolismo de las purinas. La posibilidad de formación y precipitación de cristales de ácido úrico se incrementa cuando sus niveles superan el límite de la normalidad. Este fenómeno depende fundamentalmente de la concentración local de uratos.

La gota es una enfermedad inflamatoria provocada por el **depósito de cristales de urato monosódico** (CUM) en las articulaciones, regiones periarticulares y subcutáneas, así como en otros tejidos.

Clínica

La historia natural de la gota consta de tres períodos claramente definidos.

1. Aparición de **hiperuricemia**: se define por un valor mayor a 7 mg/dL, que en sus inicios suele ser asintomática.
2. **Ataques agudos de gota**: de aparición posterior que son autolimitados aún sin tratamiento, con períodos intercrisis asintomáticos.
3. **Gota crónica**: consecuencia de las lesiones que generan los sucesivos ataques, sobre todo a nivel de las articulaciones.

La ultrasonografía ha demostrado la presencia de **microtofos intraarticulares** en pacientes con hiperuricemia asintomática. Esto ha hecho que algunos autores añadan una fase adicional llamada de depósito asintomático de CUM que precede a los ataques agudos de gota⁽¹⁾.

El **ataque agudo de gota**, carta de presentación más frecuente de la enfermedad, se caracteriza por dolor intenso, de aparición súbita, con importante componente inflamatorio, caracterizado por inflamación, rubor y calor de marcada entidad, que llega al máximo en aproximadamente 6 a 12 horas. Con frecuencia comienza en la noche o temprano en la mañana. En las articulaciones no superficiales como tobillos y rodillas, el componente inflamatorio suele faltar⁽²⁾.

La forma más frecuente de presentación es como **monoartritis** y en general involucra una articulación de miembros inferiores, especialmente la primera metatarsofalángica.

La primera metatarsofalángica es la topografía involucrada en al menos la mitad de los casos en el primer empuje, siendo el sello distintivo de la enfermedad y se conoce como **podagra** (Ver Figura 1).

La enfermedad comienza con menor frecuencia en otras articulaciones, especialmente de miembros inferiores como tarso, tobillo o articulación astraga-



Artritis de primera articulación metatarsofalángica en paciente con gota (podagra).

loescafoidea así como rodillas, metacarpofalángicas e interfalángicas de la mano, aunque en algún momento de la evolución estas también se afectan en mayor medida.

Además de las articulaciones se pueden afectar otras estructuras periarticulares como la inserción del tendón de Aquiles, bolsa serosa pre o retroaquiliana, bolsa serosa retroolecraneana o tendón rotuliano⁽³⁾. Si bien la forma de presentación habitual es monoarticular, aproximadamente en 10% de los pacientes el debut es oligoarticular, es decir, con participación de hasta 4 articulaciones.

En algunos pacientes en particular, como mujeres ancianas y trasplantados, el primer ataque puede ser poliarticular^(4,5). En estos pacientes puede haber compromiso de articulaciones que habitualmente no participan como hombros, caderas y pequeñas articulaciones de manos. Pueden coexistir otros signos no articulares como dedos hinchados (*puffy fingers*).

La historia clínica previa resulta fundamental ya que en ocasiones el paciente puede concurrir a la consulta recién en la fase crónica, llevando a confusión diagnóstica con otros cuadros de artritis crónica, como artritis reumatoidea o psoriásica y hasta con la osteoartritis.

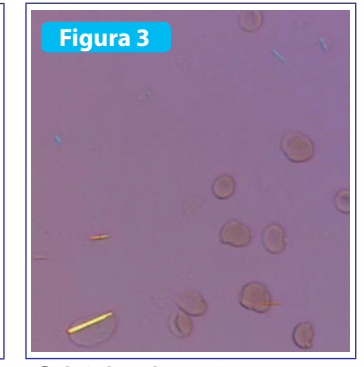
En ocasiones, cuando el debut es monoarticular, especialmente cuando la articulación involucrada es la rodilla, el cuadro inflamatorio se puede acompañar de **fiebre**, estableciendo el diagnóstico diferencial con artritis séptica. Esta es una forma clínica conocida como **seudoséptica**, que es más frecuente en ancianos.

La piel de la región comprometida se descama con frecuencia después de algunos días.

El cuadro cede espontáneamente en aproximadamente 3 semanas sin tratamiento. Posteriormente suelen verse largos períodos intercríticos libres de síntomas. Los episodios se hacen cada vez más fre-



Tofo gotoso con secreción de cristales de urato monosódico.



Cristales de urato monosódico vistos con microscopio convencional.

cuentas sin tratamiento o si este es mal conducido, comprometiendo más articulaciones (poliarticular) y siendo más persistente, constituyendo la **gota tofácea crónica**, ya con evidentes secuelas articulares y tofos palpables⁽⁶⁾.

Los **tofos** son nódulos palpables de milímetros o más de un centímetro de diámetro, cercanos a las articulaciones, con contenido blanquecino visible que puede drenar espontáneamente, con aspecto de yeso (Ver Figura 2). Se pueden ver también en el tejido subcutáneo, piel, borde externo del hélix, dentro de la articulación dificultando su movimiento y en muchas otras localizaciones⁽⁷⁾.

Los síntomas pueden mantenerse aún durante los períodos intercríticos y la inflamación puede llegar a ser persistente.

En ancianos puede haber un curso escasamente inflamatorio y simular nódulos de Heberden o Bouchard, u ocurrir sobre ellos⁽⁸⁾.

Diagnóstico y diagnósticos diferenciales

La identificación de CUM intraarticulares durante los ataques agudos de gota o en material extraído de los tofos permite hacer un diagnóstico definitivo e inequívoco de gota⁽²⁾.

Los CUM pueden ser hallados aún en el período intercrítico asintomático. Por lo tanto, frente a una sospecha clínica razonable debería practicarse una **artrocentesis** aún cuando el ataque agudo fue resuelto^(2,9).

La **ultrasonografía** puede ser útil para dirigir la aguja en articulaciones de difícil acceso, como el hombro e incluso para confirmar la presencia de cristales en el líquido sinovial⁽¹⁰⁾.

Los CUM pueden verse con microscopio convencional adoptando una forma de aguja intraleucocitaria (Ver Figura 3). Estos deben ser identificados en un

microscopio de luz polarizada, como cristales intra-leucocitarios en forma de aguja (Ver Figura 4).

Recientemente se han unificado los criterios de la *Liga Europea contra Enfermedades Reumáticas (EULAR)* y el *Colegio Americano de Reumatología (ACR)* para el diagnóstico de gota (Ver Tabla 1).

En una **artritis séptica** puede haber cristales en el líquido sinovial. Por lo tanto, frente a la sospecha de artritis séptica la presencia de cristales no debe invalidar la realización del estudio bacteriológico, directo y cultivo, para pesquisar este importante diagnóstico diferencial. Cuando la inflamación es monoarticular y compromete la rodilla esta posibilidad cobra mayor relevancia.

Otras enfermedades por depósito de cristales, como la condrocalcinosis, se pueden comportar de forma similar. El hallazgo de cristales de pirofosfato de calcio en el líquido sinovial permite confirmar el diagnóstico.

Muchas veces el diagnóstico no ofrece dudas. Esto es válido en el caso de un paciente hiperuricémico conocido, que presenta episodios recurrentes de podagra. Sin embargo, no son poco comunes las presentaciones oligo o poliarticulares, empujes menos dolorosos que los habituales, compromiso de articulaciones no típicas o incluso ataques agudos de gota en pacientes con uricemia normal.

Clasificación y comorbilidades

La gota puede ser clasificada en primaria y secundaria. Esto depende de la presencia o no de una causa identificada de hiperuricemia⁽¹⁾ (Ver Tabla 2).

La gota **primaria** está frecuentemente acompañada de otras enfermedades como obesidad, hipertensión, diabetes tipo 2, dislipemia, en especial, hipertrigliceridemia y alcoholismo.

La gota **secundaria** suele ser debida a ingesta de fármacos, fundamentalmente diuréticos.

Diagnóstico clínico	
Al menos 4 de los siguientes:	<ol style="list-style-type: none"> Más de 1 ataque de artritis aguda Ataque mono u oligoarticular Progresión rápida del dolor y de la tumefacción en 24 h Podatra Eritema Tarsitis unilateral Tofo probable Hiperuricemia (>7 mg/dL en varones o >6 mg/dL en mujeres)

Tabla 1

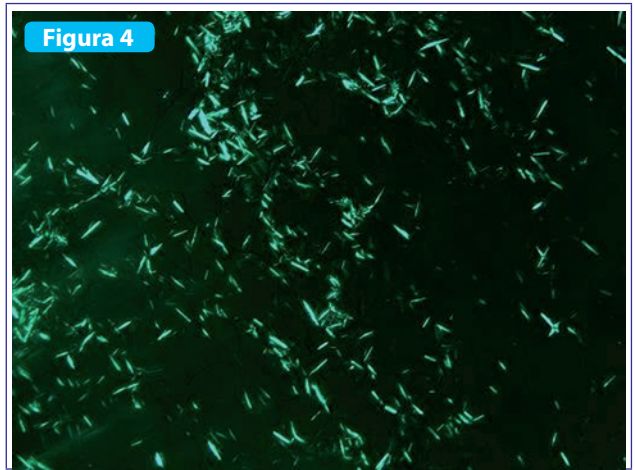


Figura 4
Cristales de urato monosódico vistos con microscopio de luz polarizada.

La asociación de gota con cálculos renales uricémicos es frecuente dado que comparten el mismo principio fisiopatológico. Ambas entidades coexisten hasta en 40% de los casos. El riesgo de litiasis úrica es dos veces mayor que en los pacientes sin gota. Por otra parte, la hiperuricemia puede asociarse con insuficiencia renal independientemente de la formación de cristales de urato⁽¹⁾.

Los pacientes con hiperuricemia y/o gota con gran frecuencia presentan un **síndrome metabólico**. Esta asociación incrementa el riesgo vascular, aunque hay estudios que sostienen que la gota es un factor independiente de riesgo cardiovascular⁽¹¹⁾.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de los ataques agudos de gota, cura o prevención de la gota crónica se logra a través de la **disolución de los CUM**.

La gota es una enfermedad **reversible** mediante la normalización de los valores de uricemia, lo que permitirá la disolución de los CUM.

La posibilidad de inflamación articular cesa sin cristales. Es importante mantener este objetivo para evitar nuevos episodios de gota. Se deben identificar posibles causas desencadenantes y eliminarlas, así como tratar todas las comorbilidades.

Tratamiento del ataque agudo de gota

El objetivo principal es frenar el mecanismo **inflamatorio** que suele ser muy intenso y lograr un rápido alivio del dolor.

En primer lugar se deben tomar medidas no farmacológicas como la aplicación de hielo en las articulaciones afectadas y el reposo de las mismas.

Clasificación de la Gota		
Tipo	Mecanismo patogénico	Causa
GOTA PRIMARIA	Aumento de la producción de ácido úrico (5-10%)	
	Disminución de la excreción renal de ácido úrico (90-95%)	
GOTA SECUNDARIA	Aumento de la producción de ácido úrico	Dieta rica en purinas Aumento del catabolismo del ATP (i.e. etanol, ejercicio intenso, isquemia tisular, glucogenosis) Psoriasis Enfermedad de Paget ósea Enfermedades hematológicas y neoplásicas con aumento del recambio celular Quimioterapia citotóxica (incluyendo síndrome de lisis tumoral) Defectos genéticos en la vía de las purinas (sobre-expresión de fosforibosilpirofosfato sintetasa, deficiencia de hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa - síndrome de Lesch-Nyhan y síndrome de Kelley-Seegmiller) Déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (glucogenosis tipo I)
	Disminución de la excreción renal de ácido úrico	Enfermedad renal crónica Depleción de volumen extracelular, deshidratación Acidosis Fármacos (i.e. tiazidas, diuréticos de asa, salicilatos a bajas dosis, niacina, pirazinamida, ciclosporina) Intoxicación por plomo (gota saturnina) Nefropatía por analgésicos Enfermedad renal poliquística Enfermedad renal quística medular Otras nefropatías intersticiales familiares Endocrinopatías (hiperparatiroidismo, hipotiroidismo)

Tabla 2

Los fármacos más apropiados son:

- **colchicina**,
- **antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o**
- **corticosteroides**.

Es muy importante comenzar con el tratamiento lo más precozmente posible, pues esto facilita la más rápida resolución de los síntomas.

Es posible combinar más de una de estas drogas durante el ataque agudo de gota.

Colchicina

Las guías ACR/EULAR recomiendan utilizar colchicina v/o a dosis de 1 mg seguida de 0,5 mg 1 hora después^(12,13). Posteriormente, se continúa con 0,5 mg cada 12 h una a dos semanas más o por algunos meses, si se utiliza un uricosúrico para prevenir nuevos empujes.

Los efectos colaterales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, son frecuentes aunque rápidamente reversibles. Los efectos secundarios se minimizan si se administra 2 dosis de 0,6 mg, separadas por una hora, y luego 0,6 mg cada 12 h⁽¹⁴⁾.

La colchicina puede ser mielo y miotóxica, pero este efecto no es común y se puede ver con dosis altas y uso prolongado, sobre todo en pacientes ancianos con falla renal o hepática.

AINE

Se puede utilizar cualquier AINE a dosis máximas, de no existir contraindicaciones en los ataques agudos de gota con buenos resultados. Tradicionalmente, el AINE más utilizado ha sido la indometacina.

Glucocorticoides

Para el ataque agudo de gota se puede utilizar un curso corto de 3 a 5 días de prednisona con una dosis de 30 mg/día con una rápida disminución y posterior suspensión. La ACR recomienda 0,5 mg/kg/día por 5 a 10 días o el doble de dosis por 2 a 5 días, reduciendo luego las dosis por 7 a 10 días hasta la suspensión⁽¹³⁾.

El inconveniente de estos pulsos cortos es que puede aparecer un nuevo empuje de la enfermedad tras la suspensión, por lo que se recomienda agregar una dosis profiláctica de colchicina de 0,5 a 1,5 mg/día desde el comienzo del tratamiento.

Se puede asociar a las medidas antes mencionadas una infiltración con corticoides, en caso de compromiso de una gran articulación^(13,16).

Terapia de reducción de la uricemia

Resulta clave reducir la uricemia a niveles por debajo del punto de saturación para CMU dada la importancia de la hiperuricemia en la producción de la gota. De esta forma se logran disolver los depósitos de cristales y evitar la enfermedad.

Se recomienda mantener la uricemia por debajo de 6 mg/dl⁽¹²⁾. En presencia de gota tofácea severa se aconseja reducir esta cifra por debajo de 5 mg/dl⁽¹³⁾. Esto determina una rápida reducción del tamaño de los tofos.

Se aconseja comenzar este tratamiento precozmente, es decir, al inicio del tratamiento antiinflamatorio. Por otra parte, la desaparición de los cristales conduce a una disminución del riesgo cardiovascular.

Los fármacos aprobadas para reducir la uricemia son el allopurinol y el febuxostat, junto con los uricosúricos.

Allopurinol

El allopurinol es un análogo de la purina, inhibidor de la xantina oxidasa. Es un fármaco de bajo costo, seguro y efectivo.

Se debe comenzar con una dosis no mayor de 100 mg/día, según las guías de EULAR y ACR^(12,17). Esta dosis puede ser aumentada progresivamente hasta alcanzar los valores objetivos de ácido úrico, o hasta alcanzar la dosis máxima de la droga. Esta dosis inicial puede reducir la chance de nuevos ataques de gota y evitar reacciones de hipersensibilidad que de existir aparecen en los primeros 3 meses de administración.

El fármaco se debe suspender definitivamente si esto ocurre y sustituirlo por otro.

Las dosis se pueden incrementar hasta 300-600 mg/día en ausencia de falla renal y en raros casos, hasta 900 mg/día.

La dosis de 300 mg/día consigue disolver los cristales en la mayoría de los pacientes.

Si el paciente presenta un clearance de creatinina menor de 50 ml/min se debe reducir la dosis de allopurinol a la mitad.

Febuxostat

El febuxostat es un inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa. Ha demostrado, en estudios controlados, ser más efectivo que el allopurinol a la dosis de 80 a 120 mg/día⁽¹⁸⁾. Su metabolismo es hepático. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con falla

renal leve o moderada ya que el 50 % se excreta en las materias y el resto en la orina⁽¹⁹⁾.

Este fármaco es una buena alternativa al allopurinol en pacientes con falla renal o intolerancia al mismo, o que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad al mismo. El febuxostat no está recomendado en pacientes con insuficiencia cardíaca severa.

Fármacos uricosúricos

Estos fármacos actúan aumentando el clearance renal de urato. El más usado es el **probenecid**.

Se utilizan como terapia de segunda línea cuando es problemático el uso de allopurinol. El probenecid está indicado además en pacientes con secreción disminuida de ácido úrico⁽²⁰⁾. Estos fármacos se asocian con un alto riesgo de urolitiasis por lo que están contraindicados en pacientes con dicho antecedente.

Se recomienda aumentar el consumo de líquidos para mantener un pH urinario por debajo de 6 y prevenir la formación de cálculos de ácido úrico.

Existen otros fármacos de uso común que tienen efecto uricosúrico como **losartán, calcioantagonistas, estatinas y clofibrato**, que utilizados para el tratamiento como antihipertensivos e hipolipemiantes pueden generar un beneficio adicional en el tratamiento de la gota.

Tratamiento dietético

El tratamiento de la gota debe acompañarse de un tratamiento dietético que prevenga el aumento de la uricemia y simultáneamente colabore al descenso de la misma.

Se debe eliminar la ingesta de alimentos ricos en purinas (como carnes rojas, anchoas y achuras) y alcohol, así como bebidas azucaradas. Por el contrario, las bebidas dietéticas están permitidas⁽²²⁾.

Profilaxis de ataques de gota inducidos por fármacos hipouricemiantes

Tanto el allopurinol como febuxostat y probenecid, pueden producir la movilización de cristales remanentes y de este modo producir nuevos ataques agudos de gota.

La administración diaria de 0,5 a 1 mg de colchicina los previene en la mayoría de los casos. El tratamiento profiláctico con colchicina se recomienda en los primeros 6 meses⁽²¹⁾.

En los pacientes que no toleran la colchicina, se puede sustituir por AINES como indometacina (25 mg diarios).

En los pacientes que aún bajo tratamiento profiláctico presentan un nuevo ataque se debe aumentar la dosis de allopurinol al menos en 100 mg e incluir

en la profilaxis simultáneamente colchicina y AINES a bajas dosis.

Ocasionalmente, puede ser necesario agregar prednisona a dosis de 5 a 7,5 mg diarios por 3 meses.

Recibido: 02/04/2017
Aprobado: 04/05/2017

Bibliografía

- Bardin T, Richette P. Definition of hiperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Mar; 26(2): 186-91.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence based recommendations for gout - Part 1 Diagnosis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006b; 65: 1312-24.
- JJ Canoso, RA Yood. Acute gouty bursitis: report of 15 cases. *Annals of the rheumatic diseases*. 1979; 38(4): 326-28.
- Mayers OL, Monteagudo FS, Gout in females: an analysis of 92 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1985; Apr-Jun; 3(2): 105-9.
- F De Leonardis, M Govoni, M Colina et al. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatology International*. 2007; 28:1.
- Taylor WJ, Grainger R. Clinical features of gout. 2011. 105-20.
- K. H. Yu, L.C. Lien, H. Ho. Limited knee joint range of motion due to invisible gouty tophi. *Rheumatology*. 2004; 43(2): 191-94.
- Lally EV, Zimmerman B. Urate-Mediated inflammation in nodal osteoarthritis: Clinical and roetgenographic correlations. *Arthritis ann Rheumatology*. 1989; 32: 86-90.
- Mccarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty sinovial fluid. *Ann Intern Med*. 1961 Mar; 54:452-60.
- Punzi L, Oliviero F. Arthrocentesis and Synovial Fluid Analysis in Clinical Practice. Value of Sonography in Difficult Cases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009; 1154: 152-58.
- Krishnan E, Baker J, Furst D et al. Gout and the risk of myocardial infarction. *Arthritis and Rheumatology*. 2006; 54: 2688-96.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR evidence, based recommendations for gout-Part II: Management: report of a task force of EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006a; 25: 1301-11.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: Systematic nonpharmacologic and Pharmacologic therapeutic approaches to hiperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012b; 64:1447-61.
- Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twentyfour hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1060-8.
- Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1990; 19(6):329-36
- Fernández C, Noguera R, González JA et al. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetone. *J Rheumatol*. 1999 Oct; 26(10): 2285-6.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part I: Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hiperuricemia. *Arthritis Care Res* 2012a; 64: 1447-61.
- Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353: 2450-61.
- Mayer MD, Khosravan R, Vermillet L. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Febuxostat, a New Non-purine Selective Inhibitor of Xanthine Oxidase in Subjects with Renal Impairment. *American Journal of Therapeutics*. 2005; 12: 22-34.
- Perez-ruiz F, Calabozo M, Pijoan JL, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Care and Research*. 2002; 47: 356-60
- Bordstad GC, Bryant LR, Abel MP et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol fro chronic gouty arthritis. 2004; 31(12): 2429-32.
- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. 2006; 8(Suppl 1): S2.