



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DIAGNÓSTICO Y
TERAPÉUTICO DE LA GOTA

UPDATING THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
OF GOUT

Autor/es

MESEGUER GONZÁLEZ, DANIEL

Director/es

BRUSCAS IZU, CARLOS

Facultad de Medicina Zaragoza
2015-2016

RESUMEN

La gota es la artritis inflamatoria más frecuente en países desarrollados y su incidencia está en aumento, debido a la mayor longevidad y las modificaciones en el estilo de vida. Cursa con brotes recurrentes de artritis separados por periodos intercríticos asintomáticos pero, con el tiempo, la clínica puede hacerse permanente. Se asocia con frecuencia a otros factores de riesgo cardiovascular, aunque no está claro cuál es su riesgo intrínseco. El diagnóstico de certeza lo establece la visualización de cristales de urato monosódico en el aspirado de líquido sinovial o de tofos, pero también puede realizarse a partir de criterios americanos y/o europeos (ACR/EULAR). En los últimos años las técnicas de imagen han ganado protagonismo en el diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento, siendo las más relevantes la ecografía y el TCDE. El diagnóstico diferencial más importante de la crisis gotosa debe establecerse con la artritis séptica. El tratamiento de primera línea para el brote agudo son los AINEs o colchicina, reservando los corticoides para cuando haya contraindicación, ineficacia o intolerancia a los anteriores. El tratamiento de fondo combina medidas higiénico-dietéticas con fármacos hipouricemiantes (Alopurinol y Febuxostat) o uricosúricos (Benzbromarona). Es importante asociar profilaxis de posibles ataques de gota intercurrentes durante el inicio del tratamiento. Recientemente, los avances en el conocimiento de la patogenia de la gota han permitido el desarrollo de nuevas líneas de tratamiento, como los bloqueantes de la IL-1 β o el uso de uricasas recombinantes.

ABSTRACT

Gout is the most common inflammatory arthritis in developed countries and its incidence is increasing due to the greater longevity and changes in lifestyle. It is presented as recurrent outbreaks of arthritis separated by intercritical asymptomatic periods, but symptoms can eventually become permanent. It is often associated with other cardiovascular risk factors, although it is unclear which is its intrinsic risk. Its accurate diagnosis is established by the visualization of monosodium urate crystals in synovial fluid or tophi's aspirate, but can also be performed by the American and/or European criteria (ACR/EULAR). In recent years, imaging techniques have gained usefulness in the diagnosis and evaluation of response to treatment, being the most important the ultrasound and TCDE. The most important differential diagnosis of gouty crisis should be established with septic arthritis. The first-line treatment for an acute outbreak are NSAIDs or colchicine, leaving corticosteroids if there's contraindication, ineffectiveness or intolerance. The background treatment combines hygienical and dietetical measures with urate-lowering drugs (allopurinol and febuxostat) or uricosuric (benzbromarone). It is very important to associate prophylaxis of possible attacks of intercurrent gout at the beginning of the treatment. Recently, the better understanding of the pathogenesis of gout has allowed the development of new lines of treatment, such as IL-1 β 's blockers or recombinant uricases.

PALABRAS CLAVE

Gota; Diagnóstico; Tratamiento; Profilaxis

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Concepto de gota	
1.1.1 Etiología de la Hiperuricemia.....	1
1.1.2 Patogenia de la Gota.....	2
1.1.3 Evolución clínica de la enfermedad.....	3
1.2 Justificación del TFG: Tres razones por las que hacer el trabajo	
1.2.1 La Gota, ¿Una enfermedad del pasado? Importancia actual.....	4
1.2.2 ¿Es la gota un factor de riesgo cardiovascular ignorado?.....	5
1.2.3 La Gota es una enfermedad CURABLE.....	5
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. DISCUSIÓN	
4.1 Diagnóstico de la crisis de gota aguda	
4.1.1 Identificación de cristales de UMS.....	7
4.1.2 Diagnóstico clínico y analítico	
4.1.2.1 Diagnóstico clínico.....	7
4.1.2.2 Diagnóstico analítico.....	9
4.1.3 Diagnóstico diferencial.....	9
4.2 Manejo diagnóstico de la gota crónica.....	10
4.3 Técnicas de imagen complementarias	
4.3.1 Ecografía.....	12
4.3.2 TAC y TAC de doble energía.....	13
4.3.3 Resonancia Magnética Nuclear.....	14
4.3.4 Radiología Simple.....	14
4.4 Tratamiento de la gota	
4.4.1 Tratamiento del ataque agudo de gota	
4.4.1.1 AINEs y COXIB.....	15
4.4.1.2 Colchicina.....	15
4.4.1.3 Corticoides.....	16
4.4.1.4 ACTH.....	16
4.4.1.5 Nuevas terapias.....	16
4.4.2 Tratamiento de la gota crónica	
4.4.2.1 Medidas higiénico-dietéticas.....	17
4.4.2.2 Características del tratamiento farmacológico.....	18
4.4.2.3 Hipouricemiantes y uricosúricos	
4.4.2.3.1 Alopurinol.....	20
4.4.2.3.2 Febuxostat.....	22
4.4.2.3.3 Benzbromarona.....	23
4.4.2.3.4 Probenecid.....	24
4.4.2.3.5 Tratamiento combinado.....	25
4.4.2.3.6 Tratamientos en desarrollo clínico o fuera de indicación.....	25
4.4.2.4 Prevención de la crisis aguda.....	26
5-CONCLUSIONES.....	28
6-BIBLIOGRAFÍA.....	29

1-INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de gota e hiperuricemia

La gota es una enfermedad metabólica crónica que se caracteriza por un depósito de cristales de urato monosódico (UMS), sobre todo en zonas articulares, periarticulares y subcutáneas. Suele cursar con episodios recurrentes de artritis aguda separados por periodos intercríticos de duración variable, pero en cuadros de larga evolución puede llegar a aparecer sintomatología permanente en forma de “tofos” (gota crónica)⁽¹⁾.

La hiperuricemia se define como la concentración de ácido úrico mayor de 7mg/dl, ya que a partir de esta cifra se satura en plasma y puede precipitar. Se produce por un desequilibrio entre la producción y eliminación del ácido úrico⁽¹⁾, pudiendo clasificarse en hiperuricemia por hipoexcreción (90% de casos) y por hiperproducción (10%)^(1,2). Dentro de cada grupo existen causas primarias y secundarias⁽¹⁾.

1.1.1 Etiología de la hiperuricemia

El ácido úrico es el resultado final del catabolismo de las purinas. En los humanos es más propenso a acumularse porque carecemos de la enzima *uricasa* presente en los animales, que transforma el ácido úrico en alantoína (metabolito más soluble)⁽³⁾.

La causa más frecuente de hiperuricemia es la hipoexcreción renal, que ocurre en un 90% de casos^(3,4). En condiciones normales se excreta aproximadamente el 10% del ácido úrico presente en el organismo, correspondiendo el 66% a la excreción renal⁽²⁾ y el 33% a la digestiva⁽⁵⁾. El manejo renal del ácido úrico sigue un proceso complejo que incluye su filtración, reabsorción en el túbulo proximal y posterior secreción distal⁽³⁾.

A su vez, las causas de hipoexcreción renal se clasifican en primarias y secundarias. Dentro de las causas primarias se ha visto que la implicación genética en la excreción de ácido úrico es mayor que en su producción⁽⁴⁾. Los genes SLC22A codifican los intercambiadores de reabsorción de uratos URAT-1, OAT-4 y OAT-10, el gen SLC2A9 codifica el transportador GLUT9 y los genes SLC17A1 codifican los transportadores secretores OAT-1, OAT-2 y OAT-3. En el intestino, el transportador secretor ABCG2 es importante porque su disfunción contribuye a una hipoexcreción extrarrenal que produce un aumento compensatorio de la excreción renal de urato^(2,5).

Entre las causas secundarias de hipoexcreción renal están el síndrome metabólico, los diuréticos (por la depleción de volumen y aumento de la reabsorción tubular), otros fármacos (aspirina a dosis bajas, niacina, etambutol, ciclosporina A en trasplantados y pirazinamida) o las intoxicaciones (“gota saturnina” en la intoxicación por plomo)⁽³⁾.

La otra causa posible de hiperuricemia es la hiperproducción de ácido úrico (el 10% de los casos), que se suele acompañar de un aumento de la excreción renal y una mayor incidencia de nefrolitiasis⁽³⁾.

La hiperproducción de ácido úrico también se clasifica en causas primarias (aumento de la síntesis de ácido úrico) y causas secundarias (aumento del catabolismo de las purinas). Como causas primarias destacan los defectos de dos enzimas codificadas en el cromosoma X: déficit total/parcial de “Hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa” que produce una falta de reutilización de purinas rescatadas de la vía catabólica, y el aumento de actividad de la enzima “5-fosforribosil-1-pirofosfato-sintetasa” que origina un metabolito importante para la síntesis del ácido úrico⁽³⁾.

Otras causas primarias menos importantes son la Glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke⁽³⁾, la enfermedad quística medular tipo II⁽⁴⁾ y la nefropatía familiar juvenil hiperuricémica⁽⁴⁾.

Sin embargo, lo más frecuente es la hiperproducción secundaria a cualquier situación en la que subyazca una extensa destrucción celular. Se consideran en este grupo las neoplasias hematológicas (mielo y linfoproliferativas, anemias hemolíticas, policitemia vera, hemoglobinopatías), la psoriasis extensa... y el consumo de alcohol, porque aumenta la formación y catabolismo del ATP⁽³⁾.

1.1.2 Patogenia de la gota

La hiperuricemia mantenida es una condición necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de la enfermedad⁽³⁾, porque aunque favorece la formación de cristales de forma proporcional a sus niveles plasmáticos^(2,3), también intervienen otros factores que en su mayoría son desconocidos⁽³⁾. En este sentido, se cree que la temperatura, el pH, la concentración salina y los componentes de la matriz cartilaginosa podrían contribuir al proceso⁽²⁾. De hecho, en las articulaciones periféricas la cristalización del ácido úrico se puede producir con menores concentraciones de éste debido al menor pH y temperatura tisular⁽²⁾.

Los cristales tienen predilección por las articulaciones de carga, los tendones (*aquileo* o *rotuliano*) y ligamentos⁽³⁾. En estos lugares, los neutrófilos reconocen los cristales como “cuerpos extraños” con receptores Toll-2 y Toll-4 y los fagocitan⁽⁴⁾. Una vez en el interior de los neutrófilos, los cristales desestabilizan los fagolisosomas y activan el inflamosoma NLRP3^(2,4) que se une a las proteínas ASC y CARD-8 para activar la conversión de la procaspasa-1 a caspasa-1, promoviendo un estado proinflamatorio⁽⁴⁾ a través de la IL-1 β ⁽²⁾.

La IL-1 β activa a los neutrófilos y mastocitos y favorece la liberación de más citocinas proinflamatorias⁽²⁾ como la IL-6, IL-8 o TNF- α , que son secretadas por los sinoviocitos y el endotelio del tejido afectado⁽⁴⁾. Junto con ellas se liberan también quemoquinas, especies reactivas de oxígeno, prostaglandina-E2 y enzimas lisosomales⁽²⁾.

Al cabo de los días de la transformación de los sinoviocitos a macrófagos⁽³⁾, el ataque agudo suele resolverse espontáneamente por un cambio del patrón de producción de citocinas antiinflamatorias (TFG- β , PPAR- γ y antagonista del receptor de IL-1), por lo que es autolimitado con o sin tratamiento⁽⁴⁾. No obstante, si la inflamación se mantiene de forma subclínica se puede comportar como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis⁽³⁾.

Cuando un depósito de cristales de UMS se rodea de una inflamación granulomatosa, que incluye por tanto a las inmunidades innata y humoral⁽²⁾, se constituye un “tofo”⁽³⁾. Estos acúmulos son patognomónicos de la gota crónica y suelen tardar en aparecer más de diez años del primer ataque agudo de la enfermedad⁽²⁾.

1.1.3 Evolución clínica de la enfermedad

Las manifestaciones clínicas de la gota se relacionan con la presencia de cristales de UMS. Sin tratamiento éstas aumentan progresivamente en intensidad y se extienden desde la articulación (clínica inicial de monoartritis) hacia otras localizaciones (clínica tardía de poliartritis, artritis persistente y tofos gotosos)⁽³⁾. Por esto, pueden definirse cuatro estadios fisiopatológicos: hiperuricemia sin depósito de cristales, depósito de cristales sin síntomas de gota, artritis gotosa aguda y gota crónica o tofácea⁽²⁾.

La artritis gotosa aguda suele ser la manifestación inicial⁽²⁾ y la más frecuente⁽³⁾. Puede desencadenarse ante una reducción rápida de la uricemia (el inicio de un tratamiento hipouricemiante es el desencadenante mejor conocido)⁽³⁾, en el postoperatorio de una intervención quirúrgica^(2,3), con el abuso de alcohol o de la ingesta alimentaria^(2,3) y en traumatismos locales⁽³⁾.

Cursa con un cuadro agudo que alcanza su máxima intensidad en unas pocas horas y cede en días-semanas si se deja evolucionar sin tratamiento. En este caso, aparece generalmente una monoartritis muy intensa y dolorosa que puede acompañarse de eritema y descamación en articulaciones superficiales y de signos generales (fiebre y leucocitosis) si es debido a poliartritis o afecta a grandes articulaciones^(2,3).

Las localizaciones más afectadas son la primera articulación metatarso-falángica (es la “podagra” y aparece en el 50%), el tarso, el tobillo, las bolsas preaquílea, prerrotuliana y preolecraniana, las rodillas, la muñeca y las articulaciones metacarpo-falángicas e interfalángicas de la mano. No obstante, como puede surgir en cualquier localización debe considerarse ante toda artritis no filiada⁽³⁾. (*Anexo 1*)

Tras el cuadro el paciente suele quedar asintomático pero sin tratamiento la norma es tender hacia un aumento de la frecuencia, duración e intensidad de los episodios hasta constituir una gota crónica y persistente^(2,3).

La gota crónica o “tofácea” se caracteriza por la aparición de “tofos”, que son nódulos formados por una aposición lenta de cristales de UMS y rodeada de una reacción granulomatosa. Cuando aparecen casi siempre indican una ausencia de diagnóstico o de tratamiento, o bien un tratamiento inadecuado, porque para formarse necesitan una uricemia elevada y mantenida en un contexto de evolución prolongada⁽³⁾.

Se localizan en la bursa olecraniana^(2,3), junto a articulaciones de las manos⁽³⁾, a lo largo de tendones (Aquíleo, peroneos)⁽²⁾ o incluso en la piel^(2,3). Suelen ser indolores pero, cuando son severos, pueden producir alteraciones estéticas⁽²⁾, restricción de los movimientos articulares⁽²⁾, artropatía crónica deformante⁽³⁾, erosiones radiológicas⁽³⁾ o fistulizar a la piel^(2,3), con riesgo de ulceración⁽²⁾ o infección⁽³⁾. (*Anexos 2 y 3*)

Por otra parte, la gota aumenta la frecuencia de litiasis por cálculos de ácido úrico (se relacionan con la excreción urinaria de uratos y la uricemia) y por cálculos de calcio (probablemente porque la precipitación de cristales de ácido úrico sirve como centro de nucleación para otros cristales)⁽³⁾. No obstante, la gota no suele alterar la función renal ni cuando es de larga evolución y, si lo hace, suele deberse a su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular⁽³⁾.

1.2 Justificación: 3 razones por las que leer el trabajo

1.2.1 La gota, ¿una enfermedad del pasado? Importancia actual

Quizás por su antigüedad y su asociación clásica con los reyes y nobles de la Edad Media, la tendencia popular es la de considerar a la gota una enfermedad de tiempos pasados que no tiene cabida en la sociedad actual. Sin embargo, esto dista mucho de ser cierto, ya que los datos epidemiológicos revelan que esta enfermedad sigue muy presente y su relación con la dieta y los estilos de vida favorece que sea cada vez más frecuente entre la población.

1. La prevalencia de la hiperuricemia es de aproximadamente un 10% de la población y la de la gota un 1-2% en países occidentales⁽¹⁾ y <1% en países subdesarrollados⁽²⁾. La prevalencia ha ido en aumento desde un 1'4% (1999) hasta un 2'5% (2012)⁽²⁾, pero es difícil obtener una cifra real porque la mayoría de diagnósticos son clínicos (*no se visualizan los cristales*) y a veces no se correlacionan con la realidad patológica⁽¹⁾.

2. Según estudios estadounidenses y británicos la incidencia de la gota ha aumentado desde un 0'3/1000 personas-año en 1970s a un 2'68/1000 personas-año en 2000s⁽²⁾, lo cual se puede explicar por su asociación a factores de riesgo relacionados con la edad y el estilo de vida⁽¹⁾ como la obesidad, el consumo de alimentos ricos en purinas o bebidas azucaradas con fructosa⁽⁶⁾.

3. La gota es más frecuente en los varones (3-6%) que en las mujeres (1-2%)⁽²⁾ pero la incidencia y prevalencia está aumentando en las últimas⁽⁷⁾. Esto es importante porque tradicionalmente se ha enfocado a la patología gotosa casi como propia del varón, dificultando el diagnóstico en el sector femenino⁽⁷⁾. Esta diferencia puede deberse al hecho de que los estrógenos aumentan la excreción urinaria del ácido úrico, lo que podría explicar la menor prevalencia en mujeres premenopáusicas en relación a los hombres⁽⁸⁾ y por qué ésta aumenta tras la menopausia⁽⁷⁾.

4. La hiperuricemia y la gota están íntimamente relacionadas: el 10% de pacientes con hiperuricemia desarrollan gota y el 80-90% de gotosos tienen hiperuricemia⁽¹⁾.

5. La gota genera un importante impacto en la calidad de vida (fundamentalmente en las áreas del dolor, limitación de la actividad y discapacidad), en el gasto sanitario (hasta 134\$/mes y 8000\$/5 años más caros que los controles) y en el gasto social (afecta negativamente en la productividad laboral)⁽¹⁾.

1.2.2 ¿Es la gota un factor de riesgo cardiovascular ignorado?

Actualmente, la hiperuricemia no se reconoce abiertamente como un factor de riesgo cardiovascular por dos motivos: porque aún no existe un punto de corte que la defina como “factor de riesgo”⁽⁹⁾ y porque se asocia a otros factores tradicionales (el 74% tienen hipertensión arterial, el 71% enfermedad renal crónica estadio II-V, el 53% obesidad, el 26% diabetes, el 14% antecedentes de infarto de miocardio y el 10% antecedentes de ictus)⁽²⁾. No hay evidencia consistente de que exista relación causal entre la uricemia y estos factores pero sí de que podría contribuir al empeoramiento de las enfermedades renal y cardiovascular⁽²⁾.

Sin embargo, cada vez son más autores los que establecen el ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular independiente pero marginal. El efecto de la hiperuricemia es más importante cuanto mayor es el riesgo cardiovascular, llegando desde un 1'2% mortalidad en personas de riesgo bajo hasta un 26%/mg de aumento en pacientes con riesgo alto-muy alto⁽⁹⁾. Para explicarlo se postula que el ácido úrico podría contribuir a activar el estrés oxidativo, disminuir la producción de óxido nítrico y aumentar las especies reactivas de oxígeno, lo que agravaría la inflamación vascular, inhibiría el crecimiento endotelial y favorecería la proliferación del músculo liso vascular⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, la hiperuricemia se ha considerado candidata a entrar en la definición de síndrome metabólico por su implicación en la aparición de sus componentes y la bidireccionalidad de su relación (el hiperinsulinismo disminuye la eliminación renal de urato y la hiperuricemia interfiere con la recaptación muscular de glucosa)⁽⁹⁾. De hecho, la incidencia del síndrome metabólico es del 19% en normouricémicos y llega al 60% en hiperuricémicos⁽⁹⁾. El aumento del índice de masa corporal muestra asociación causal con el aumento de los niveles de urato, pero no así a la inversa⁽²⁾.

Aunque la gota se ha considerado tradicionalmente una inflamación intermitente, los estudios recientes con ecografía han señalado una inflamación subclínica persistente en los periodos intercríticos. Su combinación con la hiperuricemia podría ser sinérgica para favorecer el desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁽¹¹⁾.

Sin embargo, el riesgo cardiovascular intrínseco de la gota todavía permanece poco claro por su frecuente asociación con otros factores de riesgo como la obesidad o hipertensión arterial⁽¹¹⁾. No obstante algunos estudios han demostrado que pacientes hiperuricémicos que no reciben tratamiento hipouricemiante experimentan un aumento de la mortalidad cardiovascular en comparación con los que sí reciben, riesgo que se hace significativo a partir de los 2 años de tratamiento⁽¹⁰⁾.

1.2.3 La gota es una enfermedad “curable”

La gota es una enfermedad crónica que suele ser consecuencia de la interacción de factores ambientales (dieta rica en purinas, alcohol, asociación a comorbilidades como el síndrome metabólico...) sobre una predisposición genética (la mayoría de veces relacionada con la variabilidad en los transportadores URAT-1). De esta interacción resulta un aumento del urato hasta rebasar su punto de saturación, momento en que cristaliza y se deposita en las localizaciones en las que da la clínica.

Sin embargo, si con un tratamiento hipouricemiente se lograra alcanzar una uricemia menor que 6'8mg/dl (por debajo del punto de saturación del ácido úrico) de forma mantenida y a largo plazo, los cristales de urato se disolverían y desaparecerían⁽¹⁾. Esto convertiría a la gota en una enfermedad CURABLE, por lo que es muy importante proporcionar la información necesaria al paciente para que garantice un adecuado cumplimiento del tratamiento⁽¹²⁾.

2-OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es describir las herramientas disponibles actualmente para el diagnóstico y tratamiento de las diferentes formas clínicas de la gota, adecuando la información aportada para que pueda ser fácilmente comprendida y aplicada tanto en el manejo de la enfermedad en Urgencias como en Atención Primaria.

3-MATERIAL Y MÉTODOS

La estructuración del trabajo se realizó a través de una revisión bibliográfica acerca de las últimas publicaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la gota y una síntesis de la misma con la evidencia disponible en las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Reumatología (SER).

En la mencionada revisión se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PUBMED y en COCHRANE mediante los siguientes términos de búsqueda: "Gout", "Diagnosis", "Management", "Treatment", "Prophylaxis" y "Cardiovascular risk". A lo largo del desarrollo del trabajo se realizaron búsquedas puntuales que incluyeron como palabras clave "Colchicine", "Angiotensin", "Imaging" y "ACR criteria".

Aquellos artículos que se incluyeron en la revisión cumplían los siguientes criterios: 1) Ser artículos posteriores al año 2010; 2) Disponibilidad de texto completo y 3) Ser una revisión o un ensayo clínico. Del total de resultados de la búsqueda que cumplían con estos requisitos se eligieron y revisaron 46 artículos, de los cuales se seleccionaron 34 para la redacción final del trabajo.

Se empleó la "Guía de Práctica Clínica para el manejo de la Gota" descargada de la página web de la Sociedad Española de Reumatología. Las fotografías ilustrativas que aparecen en el Anexo de este trabajo se obtuvieron del Fondo de Imágenes de esta misma página web.

Para la información relativa a los aspectos etiopatogénicos y clínicos de la gota se consultaron las últimas ediciones de los libros "Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica." del Hospital 12 de Octubre y "Medicina Interna. Farreras-Rozman", siendo las ediciones ambas del año 2012.

4-DISCUSIÓN

4.1 Diagnóstico de la crisis de gota aguda

4.1.1 Identificación de cristales de UMS

La identificación de cristales de UMS en una muestra de líquido sinovial o aspirado de un tofo, a través de un microscopio óptico de luz polarizada, constituye el diagnóstico de certeza de la enfermedad^(1,2). La realización del procedimiento es rápida y sencilla:

El líquido sinovial se extrae generalmente de la articulación más afectada en el brote y suele tener aspecto amarillento, fluido y turbio por su contenido en neutrófilos⁽²⁾. Para su examen no requiere más preparación que su colocación en una cantidad mínima sobre un portaobjetos limpio (*las partículas de polvo pueden ser muy refringentes y confundir a observadores poco experimentados*)⁽¹⁾. Si la cantidad de líquido extraída es pequeña, es importante presionar el émbolo contra el cubreobjetos para facilitar la liberación de muestras que hayan podido quedar retenidas en el interior de la aguja, puesto que pueden ser suficientes para el diagnóstico⁽¹⁾.

Los cristales de UMS tienen morfología acicular, birrefringencia intensa y elongación negativa^(1,2). Estas características permiten reconocerlos fácilmente y diferenciarlos de los cristales de pirofosfato cálcico, que tienen diferente morfología y una birrefringencia generalmente negativa (un 20% tienen birrefringencia positiva débil)⁽¹⁾. (*Anexos 4 y 5*)

Su especificidad es del 100%, pero su sensibilidad varía según si la articulación está inflamada (85-95%), asintomática pero con antecedentes de inflamación (52-100%) o si nunca ha estado inflamada (22-66%)⁽¹⁾. La probabilidad de identificar los cristales disminuye conforme aumenta el tiempo transcurrido del episodio agudo, la duración del tratamiento hipouricemiante y la efectividad del descenso de ácido úrico⁽¹⁾.

Sin embargo, la demostración de cristales de UMS podría considerarse un “patrón-oro” subóptimo por sus inconvenientes⁽¹³⁾. Entre ellos se encontrarían la probabilidad de falsos negativos (un primer estudio negativo no excluye el diagnóstico; *Anexo 6*)⁽¹⁾, la posibilidad de efectos adversos como dolor o infección en el lugar de punción⁽¹³⁾ y un posible escaso entrenamiento de reumatólogos, residentes y personal de laboratorio (*menos del 50% identificarían correctamente los cristales según la EULAR en 2013*)⁽¹³⁾.

4.1.2 Diagnóstico clínico y analítico

4.1.2.1 Diagnóstico clínico

Debe realizarse una historia clínica completa que recoja los factores modificables que confieran morbilidad (tabaco, alcohol y hábitos de vida) y las comorbilidades de riesgo cardiovascular (síndrome metabólico y función renal). El índice SCORE es uno de los índices mejor adaptados al estilo de vida mediterráneo pero puede usarse cualquiera con el que se esté familiarizado⁽¹⁾.

A pesar de la relativa facilidad para obtener un diagnóstico de certeza, actualmente el 75% de los diagnósticos de gota se establecen por impresión clínica o por criterios de clasificación⁽¹⁾. Eso se debe a que el 90% de pacientes con gota son diagnosticados en Urgencias o en Atención Primaria⁽¹⁴⁾, donde la aspiración puede ser técnicamente difícil para profesionales no entrenados, dolorosa para el paciente y poco precisa para el laboratorio⁽¹³⁾. Por esos motivos, se suele confiar en criterios clínicos y se difiere la punción para ser realizada por especialistas en Reumatología⁽¹³⁾.

Existen tres criterios clásicos publicados hace más de treinta años (ACR, Rome y New York), de los cuales los más utilizados hasta ahora han sido los criterios de la ACR. Estos tienen una validez limitada en los pacientes con sospecha de gota en Atención Primaria (*sensibilidad 80%, especificidad 64%, valor predictivo positivo 80% y valor predictivo negativo 65%*)⁽¹⁾, debido a que fueron elaborados tomando pacientes de los servicios de Reumatología, con estadios de enfermedad mucho más avanzados que los que se diagnostican en Atención Primaria⁽¹³⁾.

En 2015, la ACR y la EULAR unificaron sus criterios y elaboraron una nueva propuesta que ha resultado en unos nuevos criterios de clasificación con múltiples ventajas con respecto a los existentes previamente. Por un lado han mejorado la especificidad sin perder sensibilidad, lo cual es muy importante para poder clasificar a los pacientes en ensayos clínicos sin temor a falsos positivos. Por otro lado permiten un diagnóstico de gota sin requerir aspiración de líquido sinovial, algo muy útil en situaciones en las que ésta no es posible. Por último, incorporan los resultados de las pruebas de imagen como parámetro ponderable añadido⁽¹⁵⁾. (*Anexo 7*)

Además, en los últimos años se han desarrollado y validado dos algoritmos clínicos en Atención Primaria, que se caracterizan por estar basados en pacientes en estadios precoces de la enfermedad y por no requerir análisis de líquido sinovial^(1,13). Estos algoritmos son el “*Diagnostic Rule*” (sensibilidad 88% y especificidad 75%) y el CDG o “*Clinical Gout Diagnosis*” (sensibilidad 97% y especificidad 96%)⁽¹³⁾.

El “*Diagnostic Rule*” se desarrolló en 2010 orientado a la Atención Primaria, donde se diagnostica fundamentalmente la gota. Consta de siete ítems clínicos y de laboratorio ponderados por puntos: uricemia mayor de 5’88mg/dl (3’5pts), implicación de primera articulación metatarso-falángica (2’5pts), sexo masculino (2pts), antecedente de artritis previa (2pts), hipertensión arterial o más de un factor de riesgo cardiovascular (1’5pts), eritema articular (1pto) y desarrollo en un día (0’5pts)⁽¹⁴⁾. (*Anexo 8*)

El valor obtenido se clasifica en tres grupos: “Diagnóstico de gota improbable” 0-4pts), “Indefinido” (5-7pts) y “Diagnóstico de gota probable” (8-13pts)^(1,16).

En 2014 se validaron los criterios diagnósticos del “*Diagnostic Rule*” también para la Atención Especializada y Urgencias, siendo útiles para aquellas situaciones en las que el estudio del líquido sinovial no está disponible⁽¹⁶⁾.

4.1.2.2 Diagnóstico analítico

Junto a los criterios diagnósticos se recomienda realizar una analítica sanguínea que incluya hemograma y bioquímica (glucemia, urea, creatinina, transaminasas, iones y la PCR) y un estudio elemental de orina para descartar otras causas de artritis aguda o mostrar comorbilidades importantes (diabetes, insuficiencia renal crónica...)^(1,2).

Durante la fase aguda la uricemia puede ser normal hasta en un 40% de pacientes^(1,2), debido a un aumento del aclaramiento renal de urato⁽¹⁾. En ese caso, si la sospecha de gota es elevada, se recomienda repetir la medición transcurridas 2-3 semanas^(1,2).

4.1.3 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la artritis gotosa incluye la condrocalcinosis o pseudogota, la artritis séptica, la artritis traumática, la artritis reactiva, la artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias^(8,17).

La causa más importante con la que debe establecerse el diagnóstico diferencial es la artritis séptica por las consecuencias funcionales que puede ocasionar si no se trata correctamente⁽¹⁷⁾. En nuestro medio las más frecuentes son las artritis no gonocócicas que suelen estar producidas por Gram-positivos como el *S. aureus* y *Streptococcus* (considerar Gram-negativos en adictos a drogas por vía parenteral, inmunodeprimidos o enfermos con artritis reumatoide). Las “gonocócicas” son más raras y afectan a los jóvenes sexualmente activos⁽¹⁷⁾.

El problema es que la artritis séptica y gotosa pueden ser clínicamente indistinguibles sin un análisis de líquido sinovial^(8,18), ya que ambas suelen cursar como monoartritis aguda con dolor intenso e impotencia funcional⁽¹⁷⁾. Los síntomas generales tampoco suelen ayudar a diferenciarlas porque la artritis séptica puede aparecer sin leucocitosis ni fiebre⁽⁸⁾, o éstos estar presentes en la artritis gotosa⁽¹⁸⁾.

Por tanto, la artrocentesis es una técnica imprescindible para el correcto diagnóstico diferencial entre la gota con la artritis séptica y otras artropatías microcristalinas⁽¹⁷⁾. Se debe enviar una muestra del líquido recogido a Bioquímica (recuento celular y estudio bioquímico) y a Microbiología (Gram urgente y cultivo)^(1,17). (Anexo 9)

No obstante, en la práctica es frecuente que la artrocentesis no sea posible, por lo que se valoró si los criterios “*Diagnostic Rule*” podían discriminar entre la artritis séptica y gotosa⁽¹⁸⁾. El resultado fue que tenían un alto valor predictivo positivo de gota (95'3%) si el sujeto era clasificado de “alta probabilidad” y un alto valor predictivo negativo (94'8%) si era clasificado de “baja probabilidad”. En cambio, en el grupo “probabilidad intermedia” la prevalencia de gota fue del 57%⁽¹⁸⁾. Eso significa que los criterios tienen capacidad discriminativa si el resultado adquiere valores extremos del score, mientras que los valores intermedios se beneficiarían de proseguir el estudio con técnicas como el análisis del líquido sinovial⁽¹⁸⁾.

La condrocalcinosis es una artropatía por depósito de cristales de pirofosfato cálcico que clínicamente puede imitar a la gota⁽⁸⁾ pero es posible diferenciarlas por aspectos epidemiológicos (mujeres de 50-60 años)⁽¹⁷⁾, radiológicos (calcificación en meniscos o en el ligamento triangular del carpo)⁽¹⁷⁾ y analíticos (cristales de pirofosfato y niveles de urato normales en el líquido sinovial)⁽⁸⁾. En cualquier caso, el ataque agudo de pseudo-gota tiene un tratamiento idéntico al del ataque de gota⁽¹⁷⁾.

La etiología traumática se identifica típicamente por la historia clínica, aunque a veces algunos traumatismos pueden ser desencadenantes de un ataque agudo de gota⁽⁸⁾.

Aunque es raro, algunas artropatías que cursan en general con oligo/poliartritis pueden aparecer inicialmente como una monoartritis. Por ello, también se deben incluir en el diagnóstico diferencial la artritis reumatoide, el lupus o las espondiloartropatías.

La espondilitis anquilosante pertenece al grupo de las espondiloartropatías, en las que hay una predisposición genética por el HLA-B27 y que se caracterizan por presentar afectación del esqueleto axial, oligoartritis asimétrica de predominio en extremidades inferiores y clínica extraarticular (entesopatía y uveítis). Puede confundirse con gota si aparece en forma de monoartritis de rodilla, pero ayuda a diferenciarlas el contexto clínico de varón joven sin comorbilidades y con posible asociación de dolor lumbar, y antecedentes de entesitis o uveitis⁽¹⁷⁾.

La artritis reumatoide se presenta típicamente en mujeres en forma de poliartitis simétrica de las pequeñas articulaciones de manos y pies, aunque ocasionalmente puede afectar a las grandes articulaciones de las extremidades superiores, inferiores y a la columna cervical. Puede debutar como una monoartritis, pero si lo hace nos orienta la presentación en el sexo femenino, la afectación de otros aparatos o sistemas y los hallazgos de laboratorio (elevación de la VSG o PCR y factor reumatoide o anticuerpos citrulinados positivos)⁽¹⁷⁾.

El lupus eritematoso sistémico se puede acompañar en un 70% de los casos de una artropatía similar a la que aparece en la artritis reumatoide. En caso de aparecer como monoartritis la orientación diagnóstica es la misma que para la artritis reumatoide, basándonos en el sexo femenino, afectación de otros órganos y sistemas y en el laboratorio (citopenias, anticuerpos antinucleares, anti-DNA, anti-Sm y antifosfolípido positivos, disminución del complemento)⁽¹⁷⁾.

4.2 Manejo diagnóstico de la gota crónica

Una vez resuelto el primer episodio de artritis gotosa o tras un episodio en paciente no diagnosticado, se debe programar una cita a las tres semanas para evaluar el estado de la hiperuricemia y realizar un estudio completo de la enfermedad⁽¹⁾.

Una de las pruebas que debe solicitarse es una analítica sanguínea. En el hemograma se confirma la normalidad de las series hematológicas (para descartar los procesos linfoproliferativos como posible causa de hiperuricemia), en la bioquímica se constatan posibles comorbilidades que pueden acompañar (debe incorporar un perfil hepático, perfil lipídico, una glucemia y una función renal con filtrado glomerular) y con la PCR se valora una posible inflamación activa o residual. Es muy importante la valoración de la uricemia, ya que es el factor de riesgo más importante⁽¹⁾.

Debe solicitarse también un análisis elemental de orina y sedimento con la finalidad de estudiar el pH urinario (la acidosis es factor de riesgo de litiasis), la densidad urinaria y la presencia de cristales de oxalato y/o urato en el sedimento⁽¹⁾.

Es muy importante llevar a cabo un estudio de la eliminación renal de urato, dado que la principal causa de la hiperuricemia es la disminución de la excreción renal de ácido úrico. Actualmente hay diferentes parámetros útiles para ello⁽¹⁾:

1. Uricuria en 24h. Ha sido la forma más frecuente de evaluar la eliminación de urato pero no aporta información de su manejo renal y depende de la uricemia⁽¹⁾.
2. Cociente ácido úrico/creatinina en orina. Los valores superiores a 0'7 con función renal normal pueden indicar sobreproducción endógena⁽¹⁾.
3. Excreción fraccionada de ácido úrico. En los pacientes con función renal normal⁽¹⁾.
4. Aclaramiento de ácido úrico. Es muy útil en pacientes con insuficiencia renal crónica grados III-IV para valoración del riesgo basal de litiasis en los pacientes susceptibles de tratamiento con uricosúricos y para el seguimiento de los tratados con inhibidores de la Xantina Oxidasa⁽¹⁾.
5. Índice de Simkin. Expresa la excreción de urato en mg/dl de filtrado glomerular. Su principal ventaja es que puede hacerse con orina espontánea, pero su inconveniente es que da falsos positivos de normoexcreción en pacientes con insuficiencia renal (el numerador aumenta y el denominador disminuye)⁽¹⁾.

Por último, debe hacerse un estudio de microcristales si el paciente no se diagnosticó de gota mediante su visualización durante el episodio agudo. La aspiración se puede realizar en la articulación más frecuentemente afectada, ya que pueden encontrarse cristales en articulaciones asintomáticas⁽¹⁾.

4.3 Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen pueden ser muy útiles para establecer un diagnóstico preciso de gota cuando no es posible identificar los cristales de UMS, ayudar a evaluar el daño estructural, monitorizar la progresión de la enfermedad y valorar la eficacia de diversos tratamientos en los ensayos clínicos⁽¹⁹⁾.

Las modalidades de imagen más relevantes en la gota son la radiografía convencional, la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y tomografía de energía dual (TCDE) y la resonancia magnética nuclear (RMN)⁽¹⁹⁾.

4.3.1 Ecografía

Los hallazgos ecográficos pueden clasificarse en “específicos” y “no específicos”⁽²⁰⁾. La ecografía puede detectar hallazgos no específicos de la gota, como alteraciones inflamatorias (derrame articular e hipertrofia sinovial) y lesiones estructurales (erosión ósea)⁽²⁰⁾. El derrame articular se visualiza como un material intraarticular hipo/anecoico desplazable y compresible, pero no manifiesta señal Doppler⁽²⁰⁾. La hipertrofia sinovial aparece como un tejido intraarticular hipoecoico no desplazable, poco compresible y que puede mostrar o no hipervascularización con Doppler⁽²⁰⁾ en función del grado de inflamación activa que presente^(1,19,20). (*Anexo 10*)

La erosión ósea se corresponde con una discontinuidad de la superficie cortical ósea en dos planos perpendiculares^(1,19,20). La ecografía es más sensible que la radiografía para detectar erosiones menores de 2mm^(1,19) y se correlacionan directamente con el número de ataques, la duración de la enfermedad y presencia de tofos adyacentes⁽²⁰⁾.

Por otro lado, los hallazgos ecográficos específicos de la gota son el “signo del doble contorno” (DCS), la presencia de agregados y los tofos⁽²⁰⁾.

El DCS es una banda hiperecoica que aparece sobre la superficie del cartílago hialino articular por depósito de cristales de UMS^(1,19,20). No es un signo muy sensible⁽²⁰⁾ pero probablemente es el más específico de la hiperuricemia asintomática y gota^(1,19,20), ya que se ha comprobado que no aparece en la condrocalcinosis⁽¹⁾ y que la mayoría de articulaciones con este signo tienen cristales de UMS en el aspirado⁽¹⁹⁾. Sin embargo, su visualización puede ser difícil en articulaciones con ventana acústica limitada, en articulaciones artrósicas o si existe derrame articular⁽²⁰⁾. (*Anexo 11*)

Los agregados visibles ecográficamente se deben al depósito de cristales de UMS en el líquido sinovial y otros tejidos, como el cartílago y los tejidos blandos. Los “puntos hiperecoicos” son focos puntiformes y brillantes menores de 1mm que están presentes en el derrame articular, en una sinovial hipertrófica o en los tofos. Las “áreas nubladas hiperecoicas” o imágenes “en algodón” son agregados menores de 1cm generalmente homogéneos y sin sombra acústica posterior⁽²⁰⁾. Sin embargo, estos dos tipos se han descrito también en otros tipos de artritis, por lo que pese a ser muy característicos de la gota, no son enteramente específicos de ella⁽¹⁹⁾.

El tercer tipo de agregados son los tofos, que deben ir a buscarse principalmente en la primera articulación metacarpo-falángica, en las articulaciones radiocarpiana y medio-carpiana, en las rodillas y en los tendones rotuliano, tricípital y aquileo⁽¹⁹⁾. Inicialmente son nódulos pequeños, homogéneos y blandos a la palpación, pero con el tiempo se vuelven de mayor tamaño, heterogéneos, duros, con calcificaciones y reflejo acústico posterior⁽²⁰⁾. Esto se traduce ecográficamente en depósitos nodulares iso/hiperecoicos, heterogéneos y con o sin eco posterior⁽¹⁹⁾. (*Anexo 12*)

La ecografía no solo aporta al diagnóstico de la gota sus ventajas generales (segura, no invasiva, ausencia de irradiación, bajo coste, reproductibilidad, buena aceptación del paciente, fácil acceso y sin contraindicaciones específicas^(1,13,19,20)), sino también otra serie de beneficios específicos de la enfermedad:

1. Ayuda a definir la existencia de gota con una elevada probabilidad post-prueba a través de la combinación de los hallazgos elementales anteriormente mencionados con su aparición en determinadas localizaciones⁽¹⁾.
2. Es ideal para detectar material cristalino en los tejidos blandos, ya que los cristales reflejan más intensamente las ondas de ultrasonido que los tejidos circundantes⁽²⁰⁾.
3. Mejora la rentabilidad diagnóstica de las artrocentesis porque permite seleccionar las localizaciones adecuadas para la extracción de líquido o aspirado de tofo^(1,20).
4. Es útil para el diagnóstico de la gota en sus manifestaciones iniciales (a diferencia de otras modalidades de imagen)⁽²⁰⁾
5. Permite la valoración de respuesta al tratamiento, ya que la terapia hipouricemiente podría hacer desaparecer el DCS^(19,20) y reducir el tamaño de los tofos⁽¹⁹⁾

Por último, entre sus limitaciones están que requiere una buena ventana acústica para ver la articulación, una menor sensibilidad que la RMN para detectar artritis y cambios estructurales y que es observador-dependiente⁽¹⁹⁾.

4.3.2 TAC y TAC de doble energía (TCDE)

El TAC no suele usarse habitualmente en el manejo de la gota porque utiliza radiación ionizante y porque, hasta hace poco tiempo, proporcionaba escaso beneficio adicional sobre la radiografía simple, la ecografía y la RMN⁽¹⁹⁾. Sin embargo, es muy útil para el diagnóstico diferencial de los tofos con otros nódulos subcutáneos⁽¹⁾ porque aparecen como lesiones con una hiperdensidad específica (150-200 unidades Hounsfield⁽¹⁾) que los diferencia de otras lesiones de tejidos blandos (con menor atenuación) y de las calcificaciones (con mayor atenuación)⁽¹⁹⁾. También puede evaluar tofos intraóseos e intraarticulares indetectables por otros procedimientos^(1,19).

Por otro lado, el TC es el mejor método de detección y evaluación de erosiones óseas (por encima de la RMN, ecografía y radiografía simple en ese orden), que presentan elevada correlación con la presencia de tofos⁽¹⁾. Eso sugiere que la infiltración tofácea podría tener un papel patogénico en el desarrollo de las erosiones en la gota⁽¹⁹⁾.

La tomografía computarizada de energía dual (TCDE) es el avance más emocionante de los últimos años en técnicas de imagen sobre la gota, por su capacidad de detectar de forma no invasiva los depósitos de urato en las articulaciones, tendones, bursa y tejidos blandos^(13,19). Consiste en la adquisición simultánea de dos conjuntos de datos utilizando dos tubos de rayos X de diferente kilovoltaje al mismo tiempo⁽¹⁹⁾, basándose en el distinto comportamiento de la materia según la carga energética y composición⁽¹⁾. Después, las diferencias en la atenuación se procesan y codifican con colores para permitir la diferenciación de materiales ricos en calcio (alta atenuación) de materiales ricos en cristales de UMS (baja atenuación)⁽¹⁹⁾. (*Anexo 13*)

Ha demostrado tener elevada sensibilidad y especificidad para detectar la presencia de cristales de UMS, utilizando el aspirado de líquido sinovial como “patrón-oro” ^(1,13,19). Sin embargo, su sensibilidad disminuye en el contexto de una terapia hipouricemiante, en los tofos menores de 2mm o con baja densidad (pueden pasar desapercibidos aun siendo de gran tamaño) y en los primeros episodios de gota aguda (la TCDE es más sensible en la gota crónica)^(19,21). Otras ventajas son un menor tiempo de escaneo, la capacidad de escanear múltiples articulaciones simultáneamente y una visualización de los tofos excelente y reproducible⁽¹⁹⁾.

Su principal limitación es la exposición a radiaciones ionizantes⁽¹⁾, aunque se limita a órganos no radiosensibles (extremidades) y no es superior a la del TAC estándar⁽¹³⁾. De hecho, se están haciendo estudios con dosis menores de 1mSv, que es inferior a la dosis máxima permitida de exposición en la población general a la radiación natural⁽¹⁾.

4.3.3 Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Es una técnica excelente para visualizar la membrana sinovial, el cartílago, los tejidos blandos y el hueso⁽¹⁹⁾. Por tanto, permite valorar la presencia de depósitos articulares, erosiones óseas y cambios inflamatorios de la membrana sinovial⁽¹⁾. Las erosiones se presentan como imágenes hipointensas de bordes esclerosos y osteofitos colgantes subyacentes a los tofos⁽¹⁾. La sinovitis gotosa aparece como un engrosamiento difuso o focal junto con hipointensidad en T2^(1,19), cuando en condiciones normales tiene un realce filiforme prácticamente imperceptible⁽¹⁾.

La RMN también es especialmente útil en el diagnóstico diferencial de tofos solitarios sin enfermedad articular o en aquellos con importante reacción inflamatoria que simula una artritis séptica o una osteomielitis⁽¹⁾. Los tofos se ven como masas hipointensas en partes blandas⁽¹⁾ con distinta apariencia en función de la secuencia potenciada, siendo homogéneos en T1 y variables según su hidratación y calcificación en T2 (en general son heterogéneos)^(1,19). Adquieren intenso realce perinodular (“corona”) con la infusión de gadolinio, debido al tejido de granulación hipervascularizado que los rodea⁽¹⁹⁾.

Sus ventajas son la ausencia de radiación y su resolución, pero tiene las limitaciones de su elevado coste, su disponibilidad, la duración de la prueba, el uso de contraste, la aceptabilidad del paciente y la exclusión de los pacientes con marcapasos o clips ⁽¹⁹⁾.

4.3.4 Radiografía Simple

La radiología simple ha sido la herramienta de imagen tradicional en el manejo de las enfermedades reumáticas⁽¹⁹⁾. Durante un ataque agudo de gota el único hallazgo es un aumento inespecífico del volumen y densidad de las partes blandas periarticulares. En la gota tofácea crónica puede verse un aumento de densidad nodular en las partes blandas periarticulares (tofos) y erosiones “en sacabocados” en el hueso subyacente, con márgenes esclerosos y sin osteopenia periarticular^(1,19). Lo más frecuente es que sean extraarticulares⁽¹⁹⁾, pero también pueden ser paraarticulares o intraarticulares (se extienden desde la periferia al centro)⁽¹⁾ (*Anexo 14*)

Los cambios radiográficos tienen una elevada especificidad (93%) y baja sensibilidad (31%) si se comparan con el diagnóstico clínico como “patrón-oro”, y pueden tardar en aparecer 10-15 años desde el inicio de la gota⁽¹⁹⁾. Estos dos detalles suponen que en la práctica clínica su papel sobre el diagnóstico y monitorización sea limitado^(1,19).

La radiografía se ha utilizado en los ensayos clínicos como herramienta para valorar resultados⁽¹⁹⁾ a través de una versión modificada del índice de Sharp/van der Heijde usado en la artritis reumatoide, que mide el estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas en articulaciones pequeñas de manos y pies^(1,19). Con este índice, un pequeño estudio exploratorio ha demostrado una mejoría significativa de la puntuación en la gota tofácea en tratamiento intensivo con Pegloticasa un año. Esto demuestra que con una terapia agresiva podría haber curación de las erosiones⁽¹⁹⁾.

En resumen, la radiografía ha sido una técnica muy usada cuando todavía no existían otras técnicas, aunque su utilidad para el diagnóstico era escasa por el retraso en la aparición de lesiones hasta estadios avanzados. Sin embargo, estos nuevos hallazgos en la mejoría de las erosiones con tratamiento intensivo demuestran que aún puede contribuir a una mejor comprensión de la enfermedad y valoración de resultados⁽¹⁹⁾.

4.4 TRATAMIENTO

4.4.1 Tratamiento del episodio de artritis aguda

Su objetivo es conseguir una resolución rápida del dolor y de la discapacidad que la inflamación lleva asociados⁽²²⁾. Las medidas físicas como el reposo o el hielo tópico pueden ayudar a reducir el dolor^(23,24) pero suelen ser insuficientes. Por eso, se recurre a los fármacos para disminuir el dolor, la inflamación y la duración del ataque⁽¹⁾, que se deben iniciar en las primeras 24h del comienzo de los síntomas⁽⁸⁾.

4.4.1.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y COXIBs

Suponen la primera línea de tratamiento de la artritis gotosa aguda⁽⁸⁾. Todos los AINEs tienen similar eficacia^(22,24), por lo que el principal determinante del éxito terapéutico es la precocidad con la que se inicia el tratamiento⁽¹⁾ (fundamentalmente en las primeras 24h^(8,25)). Se debe considerar su toxicidad gastrointestinal (evaluación previa del riesgo gastrointestinal del paciente y del perfil de seguridad del AINE y, si es preciso, pautar un inhibidor de la bomba de protones) y su toxicidad cardiovascular (no recomendados si el paciente es de alto riesgo cardiovascular)⁽¹⁾.

Los COXIBs (inhibidores selectivos de la COX-2) pueden considerarse una alternativa a los AINEs en pacientes con riesgo digestivo medio-alto, ya que tienen una eficacia similar y asocian menos eventos adversos totales y gastrointestinales^(1,25).

4.4.1.2 Colchicina

Supone otra posible primera línea de tratamiento⁽¹⁾. Su mecanismo de acción se basa en bloquear la polimerización de los microtúbulos mediante su unión a los monómeros de α y β -tubulina, lo que incapacita a las células para poder realizar una gran cantidad de procesos intracelulares (transporte de vesículas y orgánulos, secreción de citocinas y quemoquinas, migración leucocitaria y división celular). Ello confiere a la colchicina un efecto multimodal al inhibir la activación del inflamósoma NLRP3, evitar la adhesión endotelial y quimiotaxis del leucocito o bloquear la degranulación mastocitaria⁽²⁶⁾

Por vía oral, la colchicina a dosis bajas ha demostrado tener una eficacia similar a las dosis altas^(22,27) y con la mitad de eventos adversos (fundamentalmente digestivos: diarrea y vómitos^(1,26)), por lo que actualmente no se recomiendan las dosis altas^(22,27). Sin embargo, a pesar de su eficacia las dosis bajas también tienen inconvenientes: no poseen propiedades analgésicas⁽⁸⁾, puede ser menos eficaz si han pasado 72-96h del inicio del cuadro⁽⁸⁾ y no hay estudios sobre su efecto en pacientes con comorbilidad⁽²⁷⁾.

Por otro lado, su uso intravenoso no está aprobado en España⁽¹⁾ por la existencia de alternativas terapéuticas⁽¹⁾, su asociación con reacciones sistémicas graves (aplasias medulares, convulsiones, necrosis hepática, insuficiencia renal aguda...)^(1,26) y por sus interacciones con los fármacos que interfieren en las funciones de la glicoproteína P y el sistema del citocromo P450^(1,26).

4.4.1.3 Corticoides

Son la segunda línea de tratamiento, especialmente en los pacientes con intolerancia, ineficacia o contraindicación para los AINE o la Colchicina^(8,24,28). Pueden administrarse por diferentes vías^(1,12):

Los corticoides intraarticulares podrían ser una opción razonable en la monoartritis⁽⁸⁾ (*no hay estudios de su eficacia y seguridad, pero pueden generalizarse los resultados existentes en la osteoartritis y artritis reumatoide*⁽²⁸⁾) siempre que se haya descartado la artritis séptica y tras confirmación diagnóstica^(1,12). Se recomiendan el acetónido de triamcinolona o fosfato disódico de betametasona, reservando su administración para reumatólogos o facultativos con formación⁽¹⁾.

Los corticoides sistémicos estarían indicados para los casos oligo/poliarticulares o los casos monoarticulares en los que la articulación no es accesible para un tratamiento intraarticular⁽²⁴⁾. La triamcinolona y prednisona oral han demostrado tener una eficacia y seguridad similares a los AINEs, y su uso a corto plazo parece seguro⁽¹⁾ (de hecho, la prednisona mostró menos efectos adversos que la indometacina)⁽²²⁾.

4.4.1.4 ACTH

Actualmente no está disponible en España para tratamiento de la artritis gotosa aguda por su muy limitada eficacia (la resolución de los casos se producía a los seis días de tratamiento), sus reacciones adversas leves y sus múltiples recidivas⁽¹⁾.

4.4.1.5 Nuevas terapias

El descubrimiento de que los cristales de urato monosódico activan el inflamósoma NLRP3 (involucrado en la detección de señales endógenas de peligro) y de que éste ejerce su acción a través de la IL-1 β ha abierto un abanico de posibles intervenciones terapéuticas, convirtiendo a los inhibidores de esta interleucina en una nueva línea de investigación⁽²²⁾. Actualmente los “inhibidores de la IL-1” disponibles son el Anakinra, Canakinumab y Rilonacept, de los que sólo Canakinumab está aprobado en España⁽¹⁾.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL1 β humanizado⁽¹⁾ con una semivida de 3-4 semanas⁽¹²⁾. En 2013 la FDA y la EMA aprobaron la dosis única de 150mg para el tratamiento del brote agudo de gota en los pacientes con más de tres brotes al año, contraindicación, ineficacia o intolerancia a AINEs o Colchicina y en los que no está recomendado el tratamiento corticoideo^(12,22,29).

Su efecto sobre el dolor es más rápido e intenso comparado con el de la triamcinolona intramuscular^(1,12), pero cabe mencionar que se comparó con una dosis subóptima de ésta y que el coste de Canakinumab es 5000 veces mayor⁽³⁰⁾. Su administración no se recomienda en pacientes con una infección activa, y se debe tener precaución cuando se utilice en pacientes con condiciones subyacentes que pudieran predisponer a tener infecciones. Otros efectos adversos descritos son la neutropenia y las reacciones en el lugar de punción⁽²⁹⁾.

Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1 que inhibe la actividad tanto de la IL-1 α como de la IL-1 β ⁽¹²⁾. En muchas series de casos se ha demostrado una mejoría de las crisis de gota en términos de inflamación y dolor y, en general, es bien tolerado a corto plazo⁽¹²⁾, pero presenta un 90% de recurrencias⁽¹⁾ y su uso a largo plazo podría estar limitado por complicaciones infecciosas⁽¹²⁾. Actualmente su uso no está aprobado en España para el tratamiento de la gota⁽²²⁾.

Rilonacept es una proteína de fusión que actúa como señuelo para el receptor de la IL-1 α e IL-1 β ⁽²²⁾, pero no ha mostrado mayor beneficio que indometacina^(12,30) y además tampoco está aprobado en España^(1,12).

4.4.2 Tratamiento de la gota crónica

4.4.2.1 Medidas higiénico-dietéticas

Estas medidas deben cumplirse siempre aunque por sí mismas no logren alcanzar los objetivos terapéuticos y sea necesario iniciar tratamiento farmacológico, puesto que han demostrado mejorar el pronóstico. Se deben individualizar según el paciente para lograr su implicación activa, y es preciso evaluar periódicamente su cumplimiento para ajustarlas o modificarlas si fuera preciso⁽¹⁾.

1. Educación sanitaria. Los expertos coinciden en que es muy importante educar a los pacientes acerca de su enfermedad, aunque hay poca evidencia de que esto mejore el cumplimiento terapéutico⁽¹⁾. El paciente debe recibir información sobre la posibilidad de curación, los objetivos terapéuticos y del efecto de las comorbilidades asociadas^(1,31).

2. Alimentación. Las recomendaciones están limitadas por la falta de evidencia firme sobre cuáles son sus efectos sobre la uricemia. Las dietas pobres en uratos no son eficaces porque apenas influyen sobre los niveles de urato y porque son difíciles de cumplir a largo plazo, pero sí se deben evitar los alimentos que aumenten el riesgo de gota⁽¹⁾ (preparados ricos en fructosa y productos ricos en proteínas animales, como la carne roja, el marisco y el pescado^(1,8))

Por otra parte, se recomienda el consumo de alimentos que disminuyen el riesgo de gota, como los preparados lácteos, los productos bajos en grasas y las proteínas de origen vegetal (legumbres y frutos secos)⁽¹⁾. Aunque se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 y la vitamina C tienen un efecto positivo⁽¹⁾, actualmente no existen evidencias de que el uso de suplementos sea beneficioso porque la reducción de la uricemia es clínicamente irrelevante⁽³²⁾.

3. Obesidad. Se ha demostrado que una reducción del peso disminuye el número de ataques y la uricemia, por lo que la dieta debe ajustarse al grado de obesidad y a los hábitos de vida (dieta hipocalórica si se precisa). El mantenimiento de un IMC (índice de masa corporal) menor de 25kg/m² ayuda a alcanzar el objetivo terapéutico y mejora la evolución de la enfermedad⁽¹⁾.

4. Alcohol. El consumo excesivo de alcohol produce un aumento de la uricemia y del riesgo de gota paralelo a la cantidad consumida, pero con diferencias según el tipo de bebida⁽¹⁾. La cerveza es la que asocia mayor riesgo debido a su elevado contenido en guanosina, que no tienen el resto de bebidas alcohólicas⁽³⁾, y que explica que pueda producir gota incluso cuando se consume sin alcohol⁽³¹⁾. Los licores tienen un riesgo intermedio y el vino no asocia ningún riesgo, lo que justifica que no se contraindiquen dos copas al día por sus efectos beneficiosos cardiovasculares⁽¹⁾.

5. Ejercicio físico. No existen datos concluyentes sobre su impacto sobre la uricemia (aunque estudios observacionales muestran que la actividad intensa podría reducirla), pero sí de que reduce el número de ataques de gota y que es beneficioso para el resto de comorbilidades que suelen asociarse en estos enfermos. Se recomienda el mismo ejercicio que para los pacientes con riesgo cardiovascular⁽¹⁾.

6. Tabaquismo. No ha demostrado tener por sí mismo efectos sobre la gota, pero sí se recomienda su cese por el aumento del riesgo cardiovascular y su asociación con el consumo de alcohol⁽¹⁾.

4.4.2.2 Características del tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento farmacológico es alcanzar la curación gracias a la disolución de los cristales de UMS del líquido sinovial y los tejidos⁽¹⁾. Se ha demostrado que el mantenimiento de unos niveles de ácido úrico constantemente por debajo de su punto de saturación se asocia con una disminución del tamaño de los tofos, de los cristales de UMS en el líquido sinovial y del número de ataques de gota⁽²²⁾.

Antes de comenzar el tratamiento farmacológico se deben tener en cuenta una serie de cuestiones:

1. ¿Cuándo está indicado? Las guías coinciden en que el tratamiento farmacológico no está indicado en la hiperuricemia asintomática⁽²⁴⁾, pero no hay consenso sobre cuándo debe iniciarse en casos de gota⁽¹⁾. La ACR recomienda comenzar en pacientes con gota más uno de los siguientes: 1) Tofos, 2) Dos o más ataques al año, 3) Insuficiencia renal crónica estadio II-V o 4) Historia de urolitiasis^(8,22,24).

Ante un primer episodio que no cumple los criterios, se plantearía inicialmente adoptar medidas higiénico-dietéticas y se prescribiría tratamiento si no se alcanzara el objetivo terapéutico en 3-6 meses o se produjera un segundo episodio de gota⁽¹⁾.

2. ¿Cuál es el objetivo de uricemia? Tampoco existe acuerdo sobre la concentración diana de urato⁽¹⁾. La ACR y la EULAR aconsejan un nivel menor de 6mg/dl porque se ha visto que disminuye los ataques agudos y los cristales sinoviales, llegando la ACR incluso a recomendar niveles inferiores a 5mg/dl para los casos de gota tofácea^(1,6,22). Por otra parte, las guías británicas recomiendan niveles menores de 5mg/dl en todos los pacientes^(1,8). De cualquier manera, cuanto mayor sea la disminución de la uricemia mayor será la velocidad de disolución de los cristales^(1,22).

Es importante considerar en este apartado que la hipouricemia se ha asociado con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o las demencias, aunque por el momento esta relación no está clara⁽²²⁾.

3. ¿Cuándo debe iniciarse? Las guías europeas recomiendan no iniciar el tratamiento reductor durante un ataque agudo de gota porque el descenso brusco de la uricemia puede desencadenar más crisis graves poliarticulares⁽¹⁾. Por ello, se prefiere esperar un tiempo hasta la resolución del cuadro y siempre añadir profilaxis para los nuevos ataques agudos intercurrentes^(1,22).

Por otra parte, si el paciente sufriera un nuevo ataque de gota mientras está recibiendo tratamiento hipouricemiante, debería continuar con su medicación a la vez que recibe el tratamiento de su brote agudo actual⁽⁸⁾.

4. ¿Cómo debe realizarse? Los fármacos deben introducirse a dosis bajas y seguir con aumentos escalonados hasta lograr un control adecuado de la uricemia⁽¹⁾. Actualmente se puede optar por una modalidad “suave”, que consiste en disminuir la uricemia por debajo del objetivo y aguardar pacientemente meses-años a que desaparezcan todos los cristales, o por una modalidad “intensiva” en la que se emplean uricasas y se sigue con una terapia de mantenimiento del urato en niveles sub-umbrales⁽²²⁾.

5. ¿Cuánto debe prolongarse? Cada paciente debe evaluarse individualmente para ver si alcanza el objetivo de uricemia. Mientras tanto, el tratamiento se deberá mantener de por vida junto con una correcta educación del paciente para evitar su abandono⁽¹⁾.

6. ¿Qué dificultades pueden aparecer? Uno de los principales retos en el tratamiento de la gota es la presencia de comorbilidades cardiovasculares, que pueden complicar su manejo porque algunos fármacos pueden interactuar con la terapia antigotosa⁽³¹⁾. Por ejemplo, la aspirina a bajas dosis y los diuréticos tiazídicos y del asa aumentan la uricemia⁽²²⁾. Se recomienda evitar las tiazidas, si es posible (aunque puede no serlo si su indicación es una insuficiencia cardíaca o renal, en lugar de hipertensión⁽²⁴⁾), pero no la aspirina por su gran papel en la prevención del riesgo cardiovascular⁽²²⁾.

La acción hipouricémica del oxipurinol (metabolito activo del alopurinol) viene dada por la inhibición de la xantina oxidasa y por una disminución de su expresión enzimática. Sin embargo, la furosemida inhibe este último efecto, lo que explica que los pacientes tratados con ella requieran mayores dosis de alopurinol para alcanzar sus objetivos⁽²²⁾.

Por último, los AINE usados en el tratamiento del ataque agudo de gota suelen estar frecuentemente contraindicados por la presencia concomitante de hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica o enfermedad coronaria⁽²²⁾.

4.4.2.3 Hipouricemiantes y uricosúricos

Los fármacos aprobados en España para tratamiento de la gota se pueden clasificar en hipouricemiantes y uricosúricos. Los hipouricemiantes son el grupo investigado más extensamente, mientras que los uricosúricos sólo se han usado en un limitado número de estudios llevados a cabo en un escaso número de pacientes⁽⁶⁾.

Los hipouricemiantes se corresponden con los inhibidores de la Xantina Oxidasa (XO): Alopurinol y Febuxostat. La Xantina Oxidasa cataliza el paso de xantina a hipoxantina y el de hipoxantina al ácido úrico, por lo que estos fármacos reducen tanto éste último como su precursor. Esa enzima tiene propiedades oxidativas y antioxidantes, de forma que en condiciones patológicas (niveles altos de xantina) producirá especies reactivas de O₂ inductoras de inflamación y enfermedad cardiovascular⁽³³⁾.

Otro aspecto muy importante es que estos fármacos deben evitarse en los pacientes que toman Azatioprina porque la XO participa en su metabolismo a 6-mercaptopurina y podrían producir un acumulo de metabolitos tóxicos⁽²²⁾.

Los uricosúricos son fármacos que promueven una excreción renal de ácido úrico por inhibición de los transportadores renales de urato (OATs) e incluyen la Sulfinpirazona, el Probenecid y la Benzbromarona. Su mecanismo de acción favorece que puedan precipitar cálculos de ácido úrico, por lo que se precisa medir su nivel de excreción (fracción de excreción de ácido úrico en una orina puntual o en orina de 24h). Si la fracción es mayor del 6% o la excreción urinaria superior a 700mg/día (hiperuricemia por hiperproducción) está contraindicado el uso de uricosúricos⁽²²⁾.

4.4.2.3.1 Alopurinol

Es un inhibidor de la Xantina Oxidasa análogo de las purinas que constituye la primera línea de tratamiento en la mayoría de los pacientes, debido a su disponibilidad, bajo coste y efectividad⁽²²⁾. Es un profármaco administrado por vía oral que se metaboliza rápidamente en Oxipurinol, su principal metabolito activo^(1,22) y de mayor vida media⁽²²⁾.

Eficacia

Alopurinol 300mg ha demostrado tener una menor eficacia que Febuxostat 80mg y la misma eficacia que Benzbromarona 100-200mg en términos de reducción de uricemia, pero no se han demostrado diferencias entre Alopurinol 300mg y Febuxostat 80mg en cuanto a la regresión del tofo⁽³⁴⁾. El descenso de la uricemia es proporcional a la dosis empleada, por lo que se recomienda titular la dosis necesaria para alcanzar el objetivo en lugar de administrar terapias con dosis fija⁽¹⁾.

Por otra parte, se ha comprobado que Alopurinol a dosis altas puede reducir la presión arterial y aumentar la tolerancia al ejercicio⁽³³⁾. También ha demostrado su capacidad de prevenir la progresión de la insuficiencia cardiaca o renal⁽⁸⁾, lo que redonda en una disminución del riesgo cardiovascular y de muerte por todas las causas⁽²²⁾ (aunque se desconoce la dosis necesaria para lograr este efecto)⁽³³⁾.

Un estudio de casos-control de 2015 no encontró relación entre la uricemia alcanzada con el tratamiento y los eventos cardiovasculares (algo que parecía contradecir a los estudios anteriores) pero hay dos posibles explicaciones. La primera es que las dosis de Alopurinol usadas en el estudio fueron bajas (140mg/día) y la dosis necesaria para lograr el beneficio cardiovascular podría ser mayor. La segunda explicación es que es posible que el efecto beneficioso del fármaco proceda de la inhibición de la XO y no de los valores de uricemia (por el efecto oxidativo de la enzima en condiciones de exceso de xantina, que produciría daño endotelial)⁽³³⁾.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son una erupción cutánea y una elevación de las transaminasas, pero suelen ser leves⁽¹⁾.

El evento adverso más grave e importante es el AHS (Síndrome de Hipersensibilidad a Alopurinol). Aparece en el 0'1-0'4% de los pacientes, típicamente en los dos primeros meses de tratamiento, y se relaciona con un factor de riesgo genético (HLA-B5801)⁽²²⁾. Se caracteriza por una erupción eritemato-descamativa acompañada de un síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica que puede llegar a tener hasta un 20% de mortalidad^(1,22). También se puede acompañar de leucocitosis con eosinofilia, elevación de las transaminasas, fiebre e insuficiencia renal aguda⁽²²⁾.

Antes se pensaba que las dosis de mantenimiento elevadas incrementaban el riesgo de AHS en pacientes con insuficiencia renal crónica, pero se ha demostrado que en realidad es la dosis inicial y no la de mantenimiento la responsable de dicho riesgo. En un estudio de casos-controles los casos compartían haber iniciado el tratamiento con dosis altas para lo que les correspondía por su función renal, en comparación con los controles. Por otra parte, en los pacientes que toleraban el Alopurinol de inicio no hubo relación entre la dosis de mantenimiento utilizada y el desarrollo de AHS⁽²²⁾.

Indicaciones y manejo

Actualmente se dispone de comprimidos de 100, 200 y 300mg⁽³¹⁾. La dosis máxima en España es 900mg/día⁽¹⁾ pero en la práctica suelen prescribirse hasta 300mg/día^(1,8,24) (que es una dosis insuficiente en muchos casos⁽¹²⁾). Por ello, la dosis de Alopurinol se debería prescribir en base a la uricemia y a la situación renal⁽¹²⁾, ya que el modelo de escalada de dosis acorde al objetivo de ácido úrico ha demostrado mayor eficacia que el modelo de dosis fija^(1,22).

Un correcto enfoque terapéutico incluiría en primer lugar conocer el riesgo del HLA-B5801 (considerando si es preciso un cribado de su presencia en grupos étnicos de riesgo, como por ejemplo coreanos)^(8,22) y del resto de factores de riesgo posibles (un ejemplo sería la insuficiencia renal crónica)⁽²²⁾. A continuación, se comenzaría con una dosis baja (50-100mg/día) que se iría aumentando en dosis de 50-100mg basándose en determinaciones del ácido úrico cada 2-3 semanas, hasta llegar al objetivo deseado de uricemia^(22,24,31). El ajuste de dosis según la función renal varía de un país a otro⁽³¹⁾, aunque en España se recomienda realizarlo⁽¹⁾.

Todos los pacientes deben ser advertidos del riesgo de erupción cutánea y detener el tratamiento si hubiera síntomas de AHS. Además, durante el inicio y mantenimiento se requiere una monitorización seriada del recuento celular sanguíneo, creatinina sérica y test de función hepática⁽¹⁾.

4.4.2.3.2 Febuxostat

Es un nuevo inhibidor de la XO no-análogo de las purinas^(12,22) y selectivo de las dos isoformas de la enzima^(1,12). Se caracteriza por un metabolismo predominantemente hepático^(1,12) y una excreción renal minoritaria⁽²²⁾, por lo que sus niveles no se alteran en la insuficiencia renal crónica leve-moderada⁽¹⁾. Esto le confiere la ventaja respecto a Alopurinol de no precisar ajuste de dosis en la insuficiencia renal, pero no obstante se debería tener precaución en pacientes con filtrados menores de 30ml/min⁽¹²⁾.

Eficacia

Ha demostrado beneficio a cualquier dosis para lograr una uricemia menor de 6mg/dl y lo hace con un control a largo plazo muy superior al que proporciona Alopurinol con dosis fija de 300mg/día^(1,8,35). Sin embargo, es difícil establecer una comparación real porque no hay estudios publicados utilizando dosis escalonadas de Alopurinol, que es mucho más eficaz que el uso de dosis fija⁽²²⁾.

La reducción de la uricemia es gradual, estable⁽³¹⁾ y dosis-dependiente⁽¹⁾, por lo que la posología es muy importante. En Estados Unidos están disponibles los comprimidos de 40mg, que permiten aumentar la dosis gradualmente. Mientras, en Europa solo se comercializan los comprimidos de 80 y 120mg, con los que se obtiene en ocasiones una caída excesivamente rápida de los niveles de ácido úrico⁽³¹⁾. Esta diferencia es importante porque un efecto rápido e intenso favorece los ataques de gota durante el tratamiento^(8,31), pero por otro lado la mayor disminución de los niveles de urato reduce el tiempo necesario para el aclaramiento de los tofos (aunque a veces puede llegar a requerir 1-2 años para disolverse)⁽³¹⁾.

Por último, algunos datos preliminares sugieren que Febuxostat podría tener efectos favorables añadidos en términos de prevención de enfermedades cardiovasculares y renales. En este sentido, podría tener efectos positivos sobre la fibrilación auricular y en la reducción de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y otros parámetros⁽⁶⁾.

Efectos adversos

Presenta menor tasa de eventos adversos que Alopurinol⁽⁶⁾, destacando un aumento de las transaminasas^(1,35), cefaleas⁽²²⁾ y diarrea^(22,35). La última guía de práctica clínica de la SER sobre el tratamiento de la gota no recomienda Febuxostat en los pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca hasta tener datos de su seguridad a largo plazo⁽¹⁾. Aunque se contradice con las posibles evidencias positivas sobre el aparato cardiovascular expuestas anteriormente, la explicación reside en que la guía se redactó antes de que se constataran dichas evidencias, por lo que es posible que esta recomendación pueda modificarse en un futuro.

La incidencia de brotes de gota aguda puede ser superior en Febuxostat comparado con Alopurinol o placebo, pero esto ocurre fundamentalmente al inicio del tratamiento (mientras reduce los niveles de urato). No se ha observado dicho aumento durante el seguimiento a largo plazo en comparación con Alopurinol⁽³⁵⁾.

Indicaciones y manejo

Febuxostat fue aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento de la gota⁽²²⁾ en forma de monodosis diarias por vía oral, de 40 y 80mg en Estados Unidos y de 80-120mg en Europa⁽¹⁾. En España está aprobado con una dosis de inicio de 80mg/día, que puede aumentarse hasta los 120mg/día si fuera necesario (no consecución del objetivo de uricemia tras al menos dos semanas de exposición al fármaco con la dosis de inicio)⁽¹⁾.

Puede considerarse su uso en los pacientes con intolerancia o contraindicaciones para Alopurinol (ya que no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal)⁽²⁴⁾, pero su alto precio comparado con éste constituye una limitación a su uso⁽²²⁾.

4.4.2.3.3 Benzbromarona

Es un uricosúrico con elevada biodisponibilidad oral, un metabolismo hepático y una excreción mayoritariamente biliar, por lo que su farmacocinética tampoco se altera en la insuficiencia renal crónica⁽¹⁾. Su efecto depende de que exista un filtrado suficiente, pero mantiene su eficacia con filtrados menores de 20ml/min (estadio IV)⁽²²⁾.

Eficacia

Casi todos los pacientes gotosos con una función renal normal que no alcanzaban los objetivos de uricemia menores de 5mg/dl con Alopurinol 300mg/dl a dosis fija lo hacían con Benzbromarona 200mg/dl⁽²²⁾. Sin embargo, cuando Alopurinol se administra con la dosis escalonada no hay diferencias importantes entre ellos a la hora de normalizar el urato sérico^(12,36). En cualquier caso, la eficacia de Benzbromarona se ha explorado en pocos estudios y con un escaso número de pacientes⁽⁶⁾.

Reacciones adversas

En 2003 se retiró del mercado en Europa y en Estados Unidos tras haberse notificado una serie de casos de toxicidad hepática fulminante^(1,6,12), pero se ha demostrado que no tiene mayor toxicidad que Alopurinol o Colchicina y se ha vuelto a comercializar en algunos países de la Unión Europea⁽¹²⁾. Sin embargo, su uso se ha limitado al ámbito hospitalario y queda restringido a especialistas en Reumatología o Nefrología, junto con controles de las transaminasas quincenales el primer año⁽¹⁾.

Se debe tener precaución en pacientes con historia de cálculos renales por el riesgo de precipitar una litiasis úrica, y se recomienda alcalinizar la orina con el fin de evitar su formación. No obstante, su combinación con un inhibidor de la XO reduce el riesgo de nefrolitiasis porque éstos reducen la cantidad de ácido úrico excretado⁽¹²⁾.

Indicaciones y manejo

La dosis de inicio suele ser 50mg/día, pero puede ir aumentándose en cantidades de 50mg hasta la dosis de mantenimiento necesaria, con un máximo de 200mg/día^(1,12). Se puede usar en los pacientes con insuficiencia renal crónica hasta los estadios más avanzados de la enfermedad⁽¹²⁾.

Debido a las preocupaciones sobre su seguridad y a la baja disponibilidad de fármacos específicos en muchos países, la terapia uricosúrica se ha restringido a las situaciones precisas de 1) Gota tofácea o poliarticular⁽¹⁾, 2) Toxicidad o intolerancia a inhibidores de la XO^(1,12) y 3) Control inadecuado de la uricemia^(1,12).

4.4.2.3.4 Probenecid

Fue el prototipo de fármaco uricosúrico usado en el tratamiento de la gota, y de hecho las guías ACR siguen recomendándolo en Estados Unidos, pero actualmente no está comercializado en España⁽¹⁾.

Eficacia

Probenecid 1000mg/12h en combinación con Alopurinol demostró aumentar el número de pacientes que alcanzaban el objetivo terapéutico de uricemia en comparación con el Alopurinol en monoterapia⁽²²⁾. Sin embargo, como uricosúrico la Benzbromarona es probablemente más eficaz que Probenecid^(12,36).

En la actualidad, los estudios han desmentido que la eficacia de Probenecid disminuya en la insuficiencia renal crónica⁽²²⁾.

Reacciones adversas

Probenecid ha demostrado una mayor incidencia de eventos adversos en comparación con la Benzbromarona⁽³⁶⁾. Uno de los más frecuentes es la nefrolitiasis, pero se puede evitar con una correcta hidratación y alcalinización de la orina⁽⁸⁾. Además, a largo plazo tiene mala tolerabilidad⁽¹⁾.

Indicaciones y manejo

Su dosis de inicio es de 500mg/día, que puede aumentarse progresivamente según el objetivo de uricemia, hasta un máximo de 2000mg/día⁽¹²⁾. No obstante, su posología tiene el inconveniente de administrarse 2-3 veces al día⁽¹⁾.

Puede utilizarse en combinación con Alopurinol o Febuxostat cuando alguno de ellos no es capaz por sí solo de disminuir la uricemia hasta los niveles objetivo, aunque no hay datos de la combinación con Febuxostat⁽¹⁾.

4.4.2.3.5 Tratamiento combinado

El uso conjunto de varios fármacos autorizados para el tratamiento de la hiperuricemia tiene un interés doble: 1) Alcanzar el objetivo de uricemia en los pacientes en los que la monoterapia ha fracasado y 2) Lograr una intensa reducción de la uricemia para así facilitar una disolución más rápida de los cristales⁽¹⁾.

Actualmente no hay datos sobre la eficacia y seguridad de la combinación de varios inhibidores de la XO, por lo que no se aconseja su prescripción conjunta. Por otro lado, sí se ha visto que el uso simultáneo de inhibidores de diferentes enzimas implicadas en la vía metabólica de las purinas (como Alopurinol y Ulodesin) tiene un efecto aditivo en la reducción de la uricemia⁽¹⁾.

Acerca de la combinación de un inhibidor de la XO con un uricosúrico, actualmente se ha constatado que el uso conjunto de Alopurinol y Benzbromarona es más eficaz que el de cualquiera de ellos en monoterapia. Sin embargo, en 2004 la AEMS retiró todas las combinaciones a dosis fijas por no tener comprobada su seguridad a largo plazo, pero no hay datos sobre su eficacia a dosis escalonadas. Por último, no hay estudios sobre la combinación de Febuxostat con uricosúricos⁽¹⁾.

4.4.2.3.6 Tratamientos en desarrollo clínico avanzado o fuera de indicación

Los fármacos de este apartado pueden incluirse dentro de algunos de los siguientes supuestos: 1) Uso compasivo de fármacos en investigación y 2) Uso de fármacos en condiciones diferentes a las autorizadas⁽¹⁾

La Rasburicasa es una uricasa (*urato-oxidasa recombinante obtenida de una cepa de Saccharomyces cerevisiae modificada*)⁽¹⁾ autorizada para el tratamiento y prevención del síndrome de lisis tumoral⁽³¹⁾. Se ha utilizado en casos aislados para el tratamiento de la gota, pero su uso está limitado por su corta vida media (20h) y por la aparición de anticuerpos anti-rasburicasa tras su administración prolongada⁽¹⁾.

La Pegloticasa es una uricasa tetramérica cuasiporcina conjugada con nueve cadenas de polietilenglicol para disminuir su inmunogenicidad y aumentar su vida media. En el año 2013 la EMA autorizó su comercialización en Europa (a 5000\$ la dosis⁽⁸⁾) para el tratamiento de la gota tofácea grave incapacitante en los adultos que no normalicen su uricemia con inhibidores de la XO a dosis máximas o tengan contraindicaciones para estos fármacos⁽¹⁾.

Requiere una supervisión continua de los beneficios y riesgos en cada paciente por un especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la gota crónica grave resistente. Logra un control de la uricemia de casi el 50% a los seis meses, pero con un 75% de episodios de artritis aguda y un 25% de reacciones infusionales⁽¹⁾.

Una uricemia pre-infusión mayor de 6mg/dl es un marcador de ausencia de respuesta, por lo que se recomienda comprobar la uricemia antes de cada infusión del fármaco, evitar la administración concomitante de otros medicamentos reductores de la uricemia y suspender el tratamiento si se observarán cifras de uricemia mayores de 6mg/dl en dos determinaciones seriadas⁽¹⁾.

Lesinurad (RDEA594) es el metabolito activo de RDEA604, que es un inhibidor de la transcriptasa inversa con efecto uricosúrico⁽¹⁾, puesto que inhibe a los transportadores URAT-1 y OAT-3^(12,22). En ensayos de fase III ha demostrado una mayor efectividad en combinación con el Alopurinol o Febuxostat^(1,12), pero puede utilizarse en monoterapia sobre pacientes con intolerancia a otros fármacos⁽¹⁾.

Ulodesin (BCX4208) es un inhibidor de la PNP (Purina-Nucleótido Fosforilasa), que en ensayos en fase II ha demostrado efectividad en comparación con Alopurinol. Asocia una linfopenia pero sin riesgo de infecciones⁽¹⁾.

Losartán es el único antagonista de los receptores de angiotensina-2 (ARA-II) que ha demostrado tener capacidad para reducir la uricemia y aumentar la excreción renal de urato (leve acción uricosúrica) a una dosis de 50mg/día. Se desconoce por qué tiene este efecto añadido, pero se postula que la diferente estructura química de los ARA-II podría facilitar que algunos fueran potenciales *cis*-inhibidores o *trans*-estimuladores de la reabsorción de uratos por el URAT-1. No obstante, tampoco se conoce el impacto clínico de esta reducción, por lo que en el futuro sería interesante explorar el número de ataques de gota u hospitalizaciones por ella en pacientes tratados con Losartán⁽⁵⁾.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que muchos pacientes con hipertensión arterial son tratados con diuréticos tiazídicos, que pueden producir hiperuricemia. El uso de Losartán en estos pacientes ha demostrado ser beneficioso tanto para prevenir el aumento de la uricemia como para el manejo de la hipertensión⁽⁵⁾.

Fenofibrato⁽²⁴⁾ y Atorvastatina⁽¹⁾ han demostrado también cierto efecto uricosúrico y capacidad de reducir la uricemia (que puede llegar hasta un 10% con Atorvastatina⁽¹⁾), lo que tiene mucho interés en pacientes con dislipemia concomitante⁽²⁴⁾.

Leflunomida es un fármaco aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis psoriásica que ha también mostrado tener efecto uricosúrico, esta vez debido a una interacción con el transportador ABCG2/BCRP (no limitado al tejido renal)⁽¹⁾.

4.2.2.4 Prevención de la crisis aguda

La disolución de los depósitos de cristales de UMS durante la fase inicial de la terapia hipouricemiente expone a los pacientes a un aumento de la tasa de brotes agudos de gota, de tal forma que sin profilaxis el 47-56% experimentarán al menos un brote a las dieciseis semanas de tratamiento y hasta el 77% en los primeros seis meses. Esto es muy importante porque la aparición de crisis gotosas puede mermar la adherencia del paciente al tratamiento, algo vital en el manejo de la gota crónica⁽²⁹⁾.

Por esta razón, actualmente se añaden sistemáticamente medidas profilácticas junto al inicio del tratamiento hipouricemiente. Los fármacos de primera línea son la Colchicina o los AINEs a dosis bajas, dejando los corticoides para una segunda línea en caso de intolerancia, ineficacia o contraindicación a éstos. Sin embargo, la terapia profiláctica no previene completamente la aparición de brotes, particularmente en los descensos bruscos de la uricemia (más típicos de Febuxostat y Pegloticasa que de Alopurinol)⁽²⁹⁾.

Se desconoce la duración ideal de la profilaxis, ya que depende de la severidad de los depósitos, la velocidad de descenso del ácido úrico y la presencia o no de factores conocidos que puedan desencadenar una crisis aguda. La ACR recomienda que su duración sea de seis meses o hasta la resolución de los tofos, pero podría plantearse una duración de tres meses tras alcanzar la uricemia objetivo si no hay tofos^(22,29).

Esta recomendación se basa en que en los estudios FACT y APEX se administró una profilaxis durante ocho semanas y tras su cese la prevalencia aumentó notablemente. En contraste, en el estudio CONFIRMS la profilaxis se mantuvo los seis meses que se prolongó el estudio, arrojando una incidencia de brotes del 10-15% de pacientes en los dos meses iniciales y un descenso paulatino posterior hasta el final del ensayo⁽²⁹⁾.

Colchicina

La Colchicina a dosis de 0'5-1mg/día⁽¹⁾ demostró un número necesario a tratar de 2, lo que significa que podría prevenir brotes agudos de gota en un 50% de pacientes a los que se administrara la profilaxis^(1,29). Además, los pacientes que experimentaron brotes refirieron menos intensidad del dolor medido por la escala visual analógica (EVA)⁽²²⁾.

Mostró buena tolerancia en todos los ensayos excepto por un aumento significativo de la tasa de eventos adversos gastrointestinales (particularmente diarrea)^(22,29), que fue superior a Naproxeno⁽²²⁾. Está contraindicada en la insuficiencia renal crónica (estadios IV-V) y requiere precaución si se prescribe en un paciente en tratamiento con estatinas por la conjunción de dos fármacos con efecto miopático⁽¹⁾.

AINEs

Los AINEs a dosis bajas son una alternativa a la Colchicina en la práctica diaria, pero hay poca evidencia de su eficacia como profilaxis^(1,29). La ACR recomienda Naproxeno 250mg/12h combinado con un inhibidor de la bomba de protones si está indicado⁽²⁹⁾.

La prescripción de AINEs a largo plazo en pacientes con gota, incluso a bajas dosis, requiere un balance cuidadoso de los riesgos y beneficios por sus efectos adversos cardiovasculares, renales y gastrointestinales⁽²⁹⁾. No se debe olvidar que la profilaxis se aplica sobre pacientes asintomáticos con frecuentes comorbilidades vasculares, que el tratamiento es prolongado y que se desconocen las dosis mínimas eficaces⁽¹⁾.

Corticoides

Los corticoides orales se recomiendan como segunda línea para los brotes agudos en pacientes con contraindicación para la Colchicina o los AINE^(22,29), apoyándose en dos ensayos en los que se demostró la equivalencia en términos de eficacia y seguridad de Prednisolona 35mg/día con Naproxeno 250mg/día⁽²⁹⁾.

Se usan dosis bajas de Prednisona o Prednisolona, pero el balance riesgo-beneficio debe evaluarse regularmente por los importantes efectos adversos (particularmente el empeoramiento de la diabetes) que pueden derivar de un uso a largo plazo⁽²⁹⁾.

Inhibidores de la IL-1

Cuatro ensayos clínicos han descrito la posible eficacia de dos inhibidores de la IL-1 en la prevención de brotes agudos de gota al inicio de la terapia hipouricemiante, y con un aparente buen perfil de seguridad a corto plazo: Canakinumab y Rilonacept⁽²⁹⁾. Por el momento, ninguno está aprobado para la profilaxis de crisis gotosas^(22,29) pero, en un futuro, podrían ser candidatos como terapia alternativa a la Colchicina, AINEs o corticoides en situaciones en las que éstos estén contraindicados o no se toleren⁽²⁹⁾.

5-CONCLUSIONES

La gota es una de las enfermedades más antiguas que se conocen en la historia de la Medicina. Los egipcios ya describieron las crisis de podagra que comprometían a las articulaciones metacarpo-falángicas, Galeno identificó su asociación con la obesidad y el consumo de alcohol y los bizantinos emplearon la Colchicina en su tratamiento. A lo largo de los siglos se produjeron pequeños avances en su diagnóstico, pero no fue hasta 1960 cuando McCarty y Hollander demostraron mediante microscopía que los cristales del líquido sinovial de pacientes con gota estaban formados por UMS⁽³⁷⁾.

Cincuenta y seis años después de dicho descubrimiento, los enfoques diagnóstico y terapéutico han cambiado sustancialmente. Así, hasta hace pocos años el Alopurinol ha sido el único fármaco disponible pero, recientemente, el mejor conocimiento de la enfermedad ha permitido el perfeccionamiento de mecanismos de acción ya existentes o se han desarrollado nuevas líneas de investigación.

De este modo, en 2011, Febuxostat se incorporó al catálogo farmacológico de la gota con una doble ventaja: una gran potencia reductora de la uricemia (que puede resolver los casos en los que el Alopurinol no es suficiente) y una farmacocinética independiente de la función renal (frecuentemente dañada en los pacientes con gota, y de la que depende la eficacia de Alopurinol). Su novedad y alto precio han podido limitar su prescripción a los casos de ineficacia o contraindicación al Alopurinol, pero en un futuro podría ampliarse su uso.

La otra novedad importante del tratamiento crónico se basa en explotar el mecanismo de las enzimas uricasas presentes en los animales para degradar el ácido úrico en la alantoína, y que no poseen los humanos. En este sentido, la Pegloticasa ha supuesto un avance más en el tratamiento de formas graves de gota crónica refractarias a la terapia estándar o para aquellos pacientes que presentan contraindicaciones a ésta. Aunque sus indicaciones son muy restringidas por el momento, no deja de ser una nueva ayuda para pacientes que hasta hace nada no disponían de otro tratamiento.

El descubrimiento de la influencia del inflamosoma NLRP3 y la IL-1 β en la patogenia de la gota ha permitido abrir una nueva línea de investigación en el tratamiento de los brotes agudos de gota y en la profilaxis de los brotes intercurrentes. Gracias a ello, en la actualidad contamos con un tercer escalón en el tratamiento de brotes refractarios a los AINEs, Colchicina y Corticoides, por medio de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-1 y/o su receptor. De todos ellos, solo Canakinumab está comercializado en España, pero ha abierto un nuevo filón terapéutico que puede seguir explotándose.

Por otra parte, si bien el diagnóstico de certeza de la enfermedad no ha cambiado en los últimos sesenta años, se ha producido un gran avance con la incorporación de las técnicas de imagen en el diagnóstico de la gota. En unas décadas se ha pasado de tener una prueba que solo era útil en estadios tardíos (la radiografía simple) a utilizar varias pruebas (ecografía con función Doppler o la tomografía de energía dual) que permiten un diagnóstico mucho más precoz, una evaluación fiable de la eficacia al tratamiento e incluso la detección de cristales de urato monosódico de forma no invasiva en cualquier región del organismo. Sin lugar a dudas, su sucesivo desarrollo e incorporación permitirán un mayor control y evaluación del paciente con gota.

En resumen, la gota es una enfermedad muy antigua que actualmente sigue presente en nuestra sociedad e, incluso, está viendo aumentada su incidencia. El avance en las técnicas de diagnóstico y tratamiento que se ha vivido en las últimas décadas puede ayudarnos a combatir esta enfermedad y a reducir al máximo sus consecuencias sobre la salud, la calidad de vida y la economía.

6-BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Ruiz F. Guía práctica clínica para el manejo la gota [Internet]. 2012;165. Available from: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Guias_Paciente/GPCGota13.pdf
2. Dalbeth N, Merriman T, Stamp L. Gout. *The Lancet*. 2016;.
3. Rozman C, Farreras, Valentí P, Agustí Garcia-Navarro A. *Medicina Interna*.17^o Edición. Volumen I. Barcelona: Elsevier; 2012. (967-970)
4. Sandoval-Castro C, Padilla-Ibarra J. Gota; *Rev Médica MD*; 3(1) 14-20
5. Wolff M, Cruz J, Vanderman A, Brown J. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015; 6(6): 339-346.
6. Borghi C, Perez Ruiz F. Urate lowering therapies in the treatment of gout : a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2016;20:983–992.
7. Richardson J, Liddle J, Mallen C, Roddy E, Prinjha S, Ziebland S, et al. “Why me? I don’t fit the mould ... I am a freak of nature”: a qualitative study of women’s experience of gout. *BMC Women’s Health*. 2015;15(1)
8. Hainer B, Matheson E, Travis Wilkes R. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. *Am Fam Physician*. 2014;90(12):831–836.
9. Luño J. Hiperuricemia y gota. Badalona: Euromedice; 2013
10. Chen J, Lan J, Cheng C, Liang W, Lin H, Tsay G, et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hyperuricemic Patients without Gout: A Case-Matched Cohort Study. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0145193
11. Clarson L, Hider S, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen C. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(4):642-647.
12. Bernar J, Quilis N, Andres M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Therapeutic Advances Chronic Disease*. 2016;7(2):135-144.

13. Newberry S, FitzGerald J, Maglione M, O'Hanlon C, et al. Diagnosis of Gout. Comparative Effectiveness Review No.158. 2016.No.15(16)
14. Janssens H, Fransen J, van de Lisdonk E, van Riel P, van Weel C, Janssen M. A Diagnostic Rule for Acute Gouty Arthritis in Primary Care Without Joint Fluid Analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1120–1126.
15. Neogi T, Jansen T, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher H, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2015;74(10):1789-1798
16. Kienhorst L, Janssens H, Fransen J, Janssen M. The validation of a diagnostic rule for gout without joint fluid analysis: a prospective study. *Rheumatology.* 2014;54(4):609–614.
17. Aguilar Rodríguez F. *Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica.* 7º Edición. [Madrid]: [Luzán 5]; 2012.(121-134)
18. Lee K, Choi S, Lee S, Lee J, Yoon B. Application of a Novel Diagnostic Rule in the Differential Diagnosis between Acute Gouty Arthritis and Septic Arthritis. *Journal of Korean Medical Science.* 2015;30(6):700–704.
19. Chowalloor P, Siew T, Keen H. Imaging in gout: A review of the recent developments. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2014;6(4):131-134
20. Scirocco C, Rutigliano I, Finucci A, Iagnocco A. Musculoskeletal ultrasonography in gout. *Medical Ultrasonography.* 2015;17(4):535–540.
21. Baer A, Kurano T, Thakur U, Thawait G, Fuld M, Maynard J, et al. Dual-energy computed tomography has limited sensitivity for non-tophaceous gout: a comparison study with tophaceous gout. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2016;17(1).
22. Robinson P, Dalbeth N. Advances in pharmacotherapy for the treatment of gout. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2014;16(4):533-546
23. Moi J, Sriranganathan M, Edwards C, Buchbinder R. Intervenciones en el estilo de vida para la gota crónica. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; Issue 12. Art. No.: CD010039. DOI:10.1002/14651858.CD010039
24. Roddy E, Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout. *Clinical Medicine.* 2013;13(4):400-40
25. van Durme C, Wechalekar M, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewe R. Agentes antiinflamatorios no esteroideos para la gota aguda. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; Issue 9. Art. No.: CD010120. DOI:10.1002/14651858.CD010120
26. Dalbeth N, Lauterio T, Wolfe H. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. *Clinical Therapeutics.* 2014;36(10):1465-1479.
27. van Echteld I, Wechalekar M, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicina para la gota aguda. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; Issue 8. Art. No: CD006190. DOI: 10.1002/14651858.CD006190.
28. Wechalekar M, Vinik O, Schlesinger N, Buchbinder R. Glucocorticoides intraarticulares para la gota aguda. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013; Issue 4. Art. No.: CD009920. DOI:10.1002/14651858.CD009920
29. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology.* 2014;53(11):1920–1926.
30. Sivera F, Wechalekar M, Andrés M, Buchbinder R, Carmona L. Inhibidores de la Interleucina-1 para la gota aguda. *Cochrane database of Systematic Reviews.* 2014; Issue 9. Art. No.: CD009993. DOI:10.1002/14651858.CD009993
31. Lioté F. New therapeutic approach to hyperuricemia and gout in the light of recommendations. *Joint Bone Spine.* 2016;.
32. Andrés M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Suplementos alimentarios para la gota crónica. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; Issue10. Art. No.: CD010156. DOI:10.1002/14651858.CD010156

33. Søltøft Larsen K, Pottegård A, Lindegaard H, Hallas J. Impact of Urate Level on Cardiovascular Risk in Allopurinol Treated Patients. A Nested Case-Control Study. PLOS ONE. 2016; 11(1):e0146172
34. Seth R, Kydd A, Buchbinder R, Bombardier C, Edwards C. Alopurinol para la gota crónica. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; Issue 10. Art. No.: CD006077. DOI:10.1002/14651858.CD006077
35. Tayar J, Lopez-Olivo M, Suarez-Almazor M. Febuxostat para el tratamiento de la gota crónica. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; Issue 11. Art. No.:CD008653.DOI:10.1002/14651858.CD008653
36. Kydd A, Seth R, Buchbinder R, Edwards C, Bombardier C. Fármacos uricosúricos para la gota crónica. Cochranee Database of Systematic Reviews. 2014; Issue 11. Art. No.: CD010457. DOI:10. 1002/14651858.CD010457.
37. Iglesias-gamarra A, Gerardo Quintana L, Restrepo Suárez F. Prehistoria , historia y arte de la Reumatología. Gota y espondilitis anquilosante. Revista Colombiana de Reumatología. 2006;13(2):120–141.

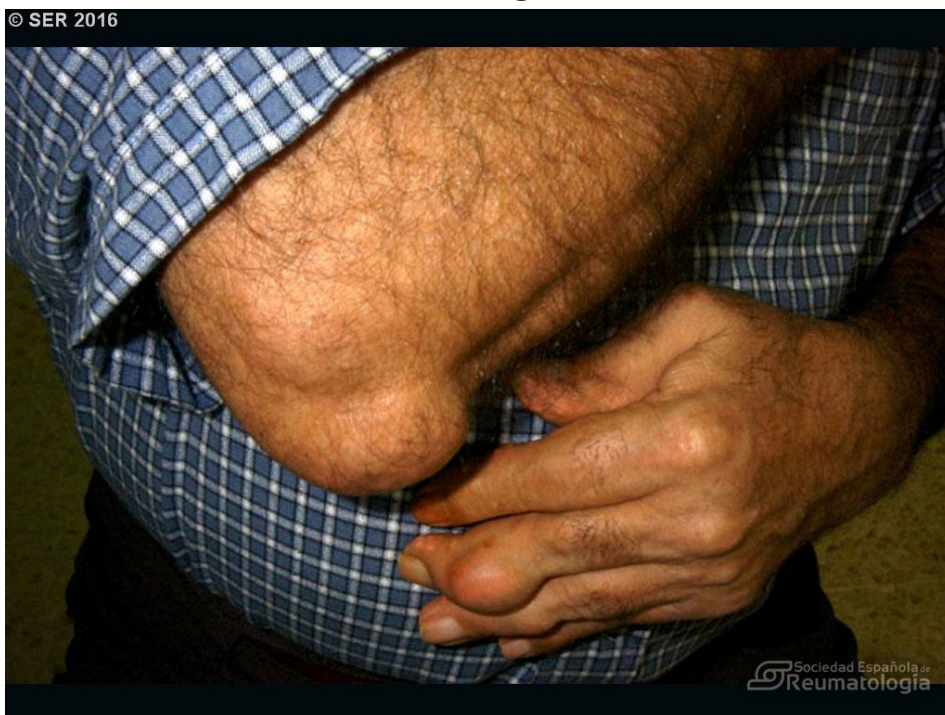
ANEXOS

ANEXO 1



Podagra en fase de descamación. Fondo de imágenes de la SER

ANEXO 2



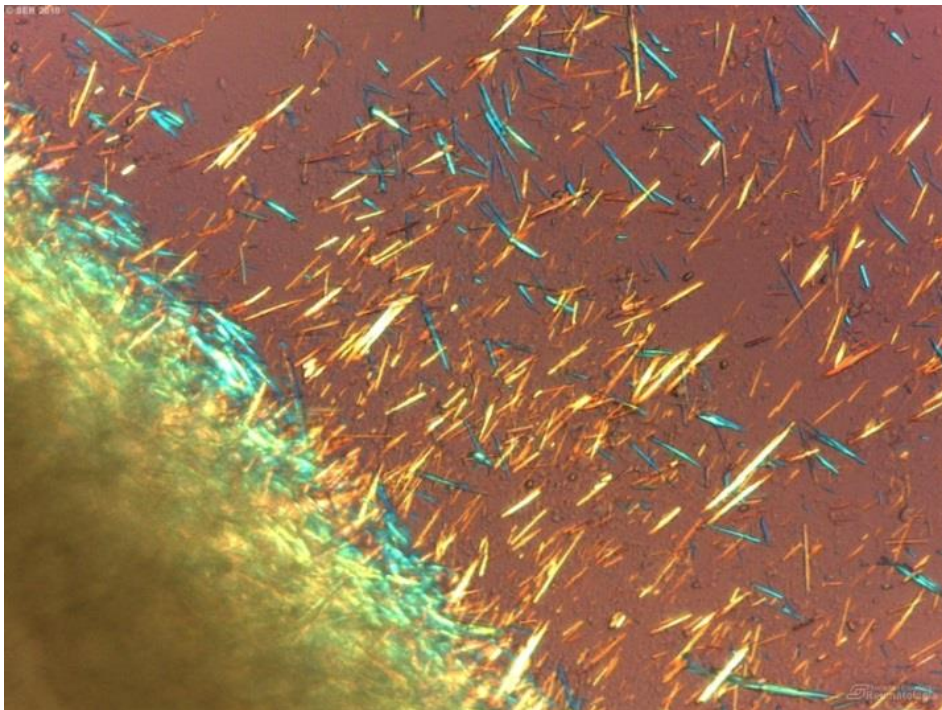
Tofo en bursa olecraniana. Fondo de imágenes de la SER

ANEXO 3



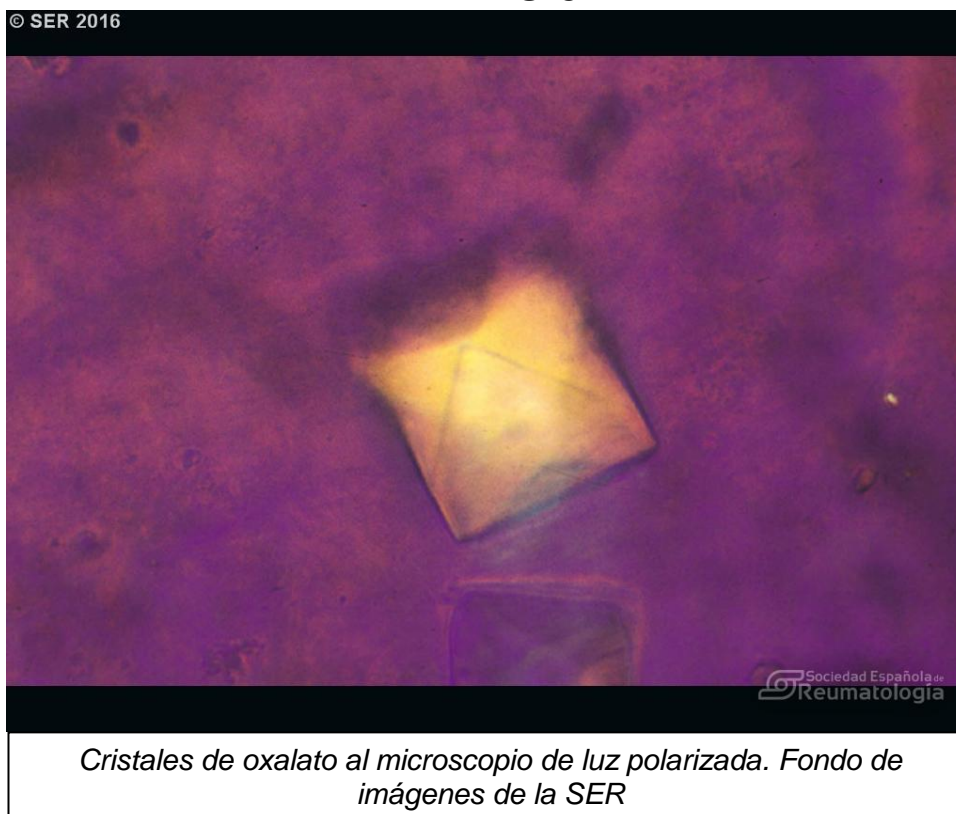
Gota crónica con tofos en las manos. Fondo de imágenes de la SER

ANEXO 4



Cristales de UMS al microscopio de luz polarizada. Fondo de imágenes de la SER.

ANEXO 5



ANEXO 6

Ausencia de identificación de cristales de UMS en pacientes con elevada sospecha clínica de gota
<ul style="list-style-type: none">• No es gota
<ul style="list-style-type: none">• El líquido se ha extraído de un saco sinovial contiguo o cercano al lugar donde se hallan los cristales (derrame por simpatía)
<ul style="list-style-type: none">• Sólo existen cristales ultramicroscópicos
<ul style="list-style-type: none">• Depósito de cristales en pequeñas esferas(118)
<ul style="list-style-type: none">• Retraso en la visualización de la muestra (disolución de los cristales)
<ul style="list-style-type: none">• Error humano (mayor probabilidad con la falta de experiencia del observador)
Sospecha de artritis por cristales de UMS que en realidad obedece a otras causas
<ul style="list-style-type: none">• Presencia en el líquido sinovial o en el cubre o portaobjetos de otros elementos con birrefringencia negativa que confunden al observador (cristales de colesterol, cristales de corticoides, fragmentos de cartílago o partículas de polvo)
<ul style="list-style-type: none">• Existen cristales pero la artritis obedece a otra causa (p. ej., artritis séptica)

Errores en la identificación de cristales de UMS. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Gota (1)

ANEXO 7

	Categories	Score
Step 1: Entry criterion (only apply criteria below to those meeting this entry criterion)	At least 1 episode of swelling, pain, or tenderness in a peripheral joint or bursa	
Step 2: Sufficient criterion (if met, can classify as gout without applying criteria below)	Presence of MSU crystals in a symptomatic joint or bursa (ie, in synovial fluid) or tophus	
Step 3: Criteria (to be used if sufficient criterion not met)		
Clinical		
Pattern of joint/bursa involvement during symptomatic episode(s) ever	Ankle or mid-foot (as part of monoarticular or oligoarticular episode without involvement of the first metatarsophalangeal joint)	1
	Involvement of the first metatarsophalangeal joint (as part of monoarticular or oligoarticular episode)	2
Characteristics of symptomatic episode(s) ever		
▶ Erythema overlying affected joint (patient-reported or physician-observed)	One characteristic	1
▶ Can't bear touch or pressure to affected joint	Two characteristics	2
▶ Great difficulty with walking or inability to use affected joint	Three characteristics	3
Time course of episode(s) ever		
Presence (ever) of ≥2, irrespective of anti-inflammatory treatment:		
▶ Time to maximal pain <24 h	One typical episode	1
▶ Resolution of symptoms in ≤14 days	Recurrent typical episodes	2
▶ Complete resolution (to baseline level) between symptomatic episodes		
Clinical evidence of tophus		
Draining or chalk-like subcutaneous nodule under transparent skin, often with overlying vascularity, located in typical locations: joints, ears, olecranon bursae, finger pads, tendons (eg, Achilles)	Present	4
Laboratory		
Serum urate: Measured by the uricase method.		
Ideally should be scored at a time when the patient was not receiving urate-lowering treatment and it was >4 weeks from the start of an episode (ie, during the intercritical period); if practicable, retest under those conditions. The highest value irrespective of timing should be scored	<4 mg/dL (<0.24 mmol/L)†	-4
	6-8 mg/dL (0.36-0.48 mmol/L)	2
	8-10 mg/dL (0.48-0.60 mmol/L)	3
	≥10 mg/dL (≥0.60 mmol/L)	4
Synovial fluid analysis of a symptomatic (ever) joint or bursa (should be assessed by a trained observer)‡	MSU negative	-2
Imaging§		
Imaging evidence of urate deposition in symptomatic (ever) joint or bursa: ultrasound evidence of double-contour sign¶ or DECT demonstrating urate deposition**	Present (either modality)	4
Imaging evidence of gout-related joint damage: conventional radiography of the hands and/or feet demonstrates at least 1 erosion††	Present	4

Criterios ACR/EULAR para el diagnóstico y clasificación de la gota (15)

ANEXO 8

PATIENT WITH MONOARTHRITIS	
Male sex:	2 points
Previous patient-reported arthritis attack:	2 points
Onset within 1 day:	0.5 point
Joint redness:	1 point
Involvement of the first MTP joint:	2.5 points
Hypertension or ≥ 1 cardiovascular diseases*:	1.5 points
Serum uric acid > 5.88 mg/dL**:	3.5 points

TOTAL SCORE		
≤ 4 POINTS - Non-gout in 95% - Consider a different diagnosis, such as CPPD arthritis, reactive arthritis, septic arthritis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or psoriatic arthritis	> 4 AND < 8 POINTS - Uncertain diagnosis - Perform joint fluid aspiration and analysis with polarization microscopy for the presence of crystals; if not possible or available, then extensive follow-up of the patient	≥ 8 POINTS - Gout in 87% - Manage the patient as having gout, including care for cardiovascular risks

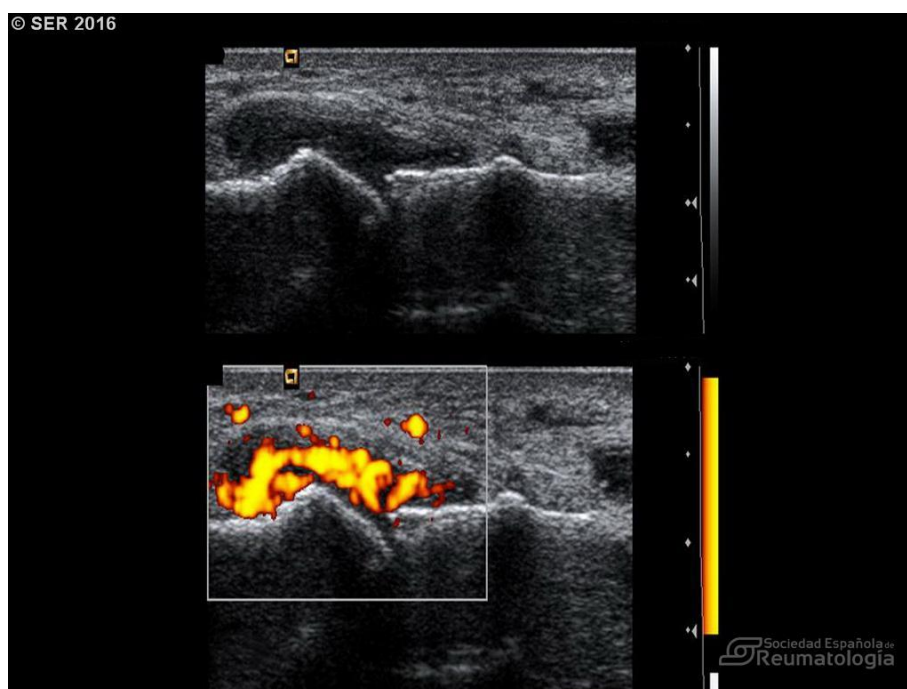
Criterios diagn3sticos de la gota en la Atenci3n Primaria (16)

ANEXO 9

	Normal	No inflamatorio	Inflamatorio	S3ptico	Hemorr3gico
Viscosidad	Alta	Alta	Baja	Variable	Variable
Claridad	Transparente	Transparente	Transl3cido	Opaco	Sanguinolento
Color	Claro	Amarillo	Amarillo intenso	Purulento*	Rojo
Leucocitos/mm ³ **	< 200	50-1.000	1.000-75.000	> 100.000	200-2.000
% PMN***	$< 25\%$	$< 25\%$	$> 50\%$	$> 85\%$	50-75%
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	A menudo positivo	Negativo
Visualizaci3n de cristales (microscopía 3ptica de luz polarizada)	-	-	Gota (aguja, con birrefringencia negativa), pirofosfato c3lcico (romboidal, birrefringencia positiva d3bil), hidroxipatita	-	-
Bioquímica****	-	-	-	LDH elevada y glucosa baja son sugerentes de infecci3n	-

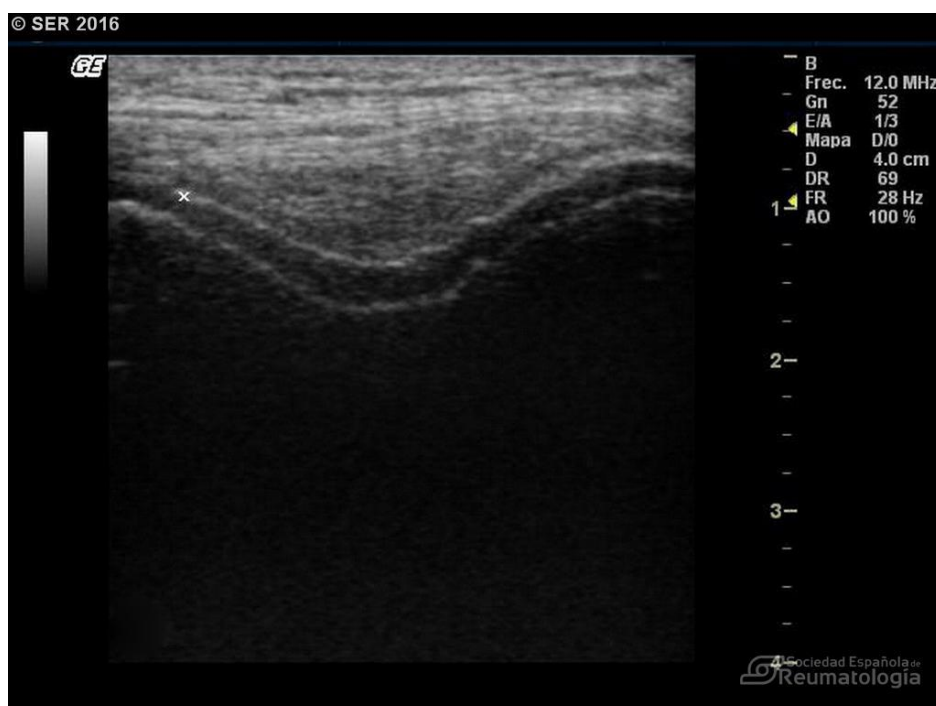
Características del l3quido sinovial seg3n etiología (17)

ANEXO 10



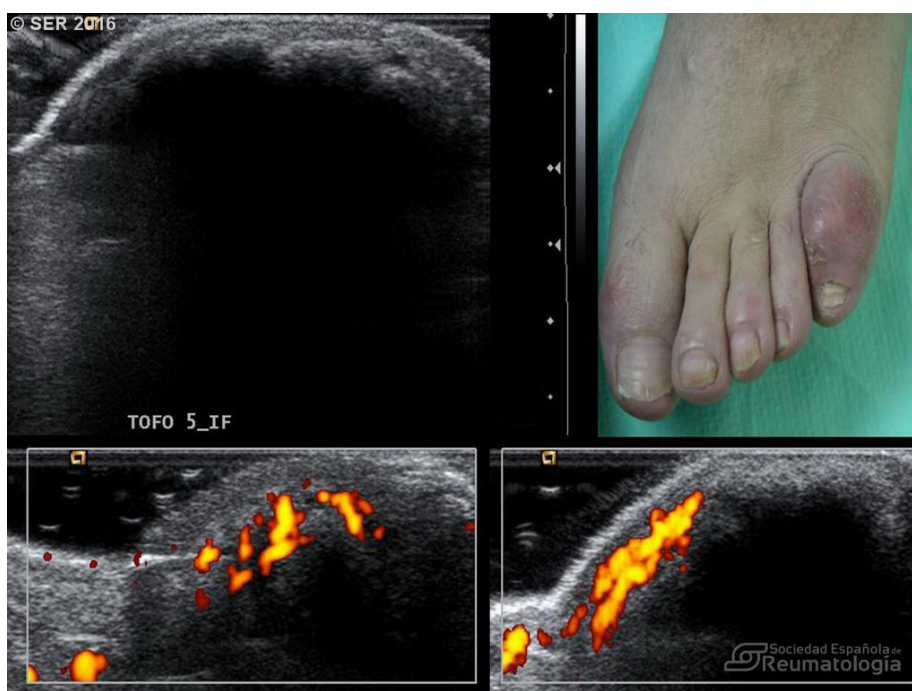
Corte longitudinal: Artritis de 1º metatarso-falángica (imagen superior) y Doppler (imagen inferior). Distensión capsular con ecos internos que corresponden a una hipertrofia sinovial, como demuestra la señal Doppler. Fondo de imágenes de la SER

ANEXO 11



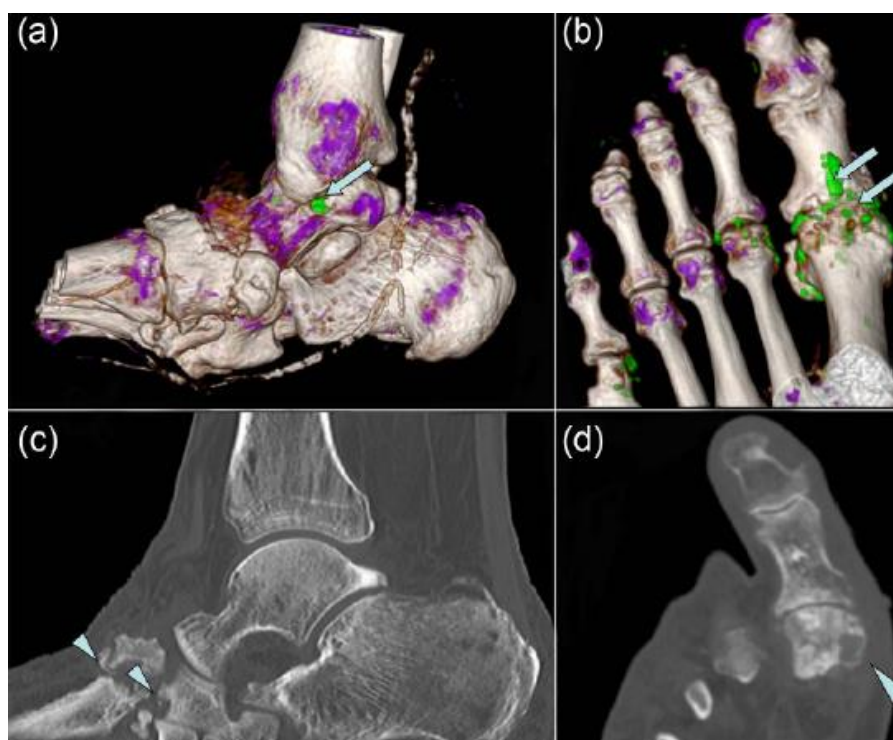
Ecografía de cartílago de carga femoro-patelar (transversal) en gota tofácea. Se observa el depósito hiperecoico de cristales de urato en la superficie del cartílago (x). Fondo de imágenes de la SER

ANEXO 12



Tofo en 5ª interfalángica del pie. La ecografía superior-izquierda muestra que el depósito tofáceo deja sombra posterior sin permitir ver nada subyacente. Las imágenes inferiores muestran el abundante flujo vascular en la periferia. Fondo de imágenes de la SER

ANEXO 13



Tobillo y pie en TCDE. Las imágenes A y B muestran depósitos de UMS en color verde (flechas), y las correspondientes imágenes del TAC C y D muestran las erosiones subyacentes (puntas de flecha). (19)

ANEXO 14



Artropatía gotosa crónica. Obsérvense las erosiones a nivel de las falanges medias, y el aumento de partes blandas por tofos. Fondo de imágenes de la SER