



GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO 2020

actualización de las guías 2015

ARTRITIS POR DEPOSITO DE CRISTALES

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA

**** Servicio ** Actitud ** Excelencia ****

Junta Directiva 2019-2021

Dra. Esthela Loyo de López	Presidente
Dra. Jossiel Then Báez	Vicepresidente
Dra. Carmen Tineo Rodríguez	Secretaria General y de Actas
Dr. Pablo Camilo Estrella	Tesorero
Dr. Jorge Gobaira	Vocal
Dra. Paola Gottschalk	Vocal
Dr. Ricardo Vásquez Colón	Vocal
Dra. Glenny Paulino	Vocal
Dra. Vianna Khoury	Relaciones Internacionales
Dra. Violeta Rosario	Comité Científico
Dr. Ricardo Vásquez Colón	
Dra. Carmen Tineo Rodríguez	
Dra. Mariella Bobadilla Pichardo	Pasada Presidente

Editora Principal

Dra. Esthela Loyo de López, FACR

ENFERMEDADES POR DEPOSITO DE CRISTALES: ARTRITIS GOTOSA Y ARTRITIS POR CPPD

I. INTRODUCCION

Gota es una de las condiciones articulares inflamatorias más comunes, que afecta 1 a 2% de varones en países occidentales y produce morbilidad, discapacidad y pobre calidad de vida.¹ Es una enfermedad tanto metabólica como inflamatoria e inmune, consecuencia del depósito de *cristales de urato monosódico* (UMS) en articulaciones (pies, rodillas, manos y codos, en especial si existe osteoartritis subyacente) y otros tejidos (periarticulares, subcutáneos, viscerales), como resultado de hiperuricemia persistente.

Como cualquier enfermedad de depósito, es un proceso crónico por definición, aunque sus manifestaciones clínicas pueden no estar presentes o aparecer únicamente de forma intermitente durante las fases iniciales. Durante una fase asintomática prolongada (incluso años), aumenta poco a poco la concentración de cristales de UMS, y cuando el depósito alcanza cierto umbral, la hipótesis es que los cristales 'exudan' del cartílago hacia el espacio articular y despiertan la crisis aguda inflamatoria caracterizada por dolor abrupto, severo, que suele ser la razón por la cual el paciente busca atención médica por primera vez.

Sin embargo, de continuar sin tratamiento de base, continúa el depósito de cristales, continúan los ataques episódicos, con adición de otras articulaciones, pero, más importante, la producción de daño irreversible, incapacidad crónica y la morbilidad secundaria, en especial renal.² La manifestación clínica típica son los episodios recurrentes de inflamación articular aguda, que aparecen separados por *períodos intercríticos* (asintomáticos) de duración variable. Además de articulaciones, los episodios de inflamación aguda frecuentemente afectan también bursas superficiales como la olecraneana o la prerrotuliana y, más ocasional, otras bursas más profundas o a tendones.

Pseudogota se refiere al *depósito de cristales de pirofosfato de calcio* (CPPD, por sus siglas en inglés) localizado casi exclusivamente en tejidos articulares: fibrocartílago y cartílago hialino (en especial si existe osteoartritis subyacente). Es la causa más común de condrocalcinosis y la artritis asociada a CPPD es la tercera causa más común de artritis inflamatoria.³

¹ Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* Published Online First July 18, 2013 as 10.1136/annrheumdis-2013-203325

² Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:271-203

³ Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part 1: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:563-570

El depósito de cristales de urato monosódico está condicionado por la existencia de hiperuricemia asintomática mantenida durante décadas.

Sin terapia que disminuya el nivel de ácido úrico de modo adecuado, la frecuencia de los episodios de artritis y el número de articulaciones afectadas será cada vez mayor.⁴ Los síntomas podrán aparecer incluso durante períodos intercríticos y la inflamación ser persistente (Gota con manifestaciones inflamatorias crónicas). Puede no existir correlación entre la magnitud del depósito de cristales y la intensidad de los síntomas.

Los pacientes con Artritis Gotosa de larga duración pueden desarrollar acúmulos de cristales de UMS denominados **tofós**. Estos acúmulos pueden localizarse en cualquier parte del organismo pero predominan en zonas periarticulares y en el tejido celular subcutáneo en áreas características como el olecranon, tendón de Aquiles o hélix del pabellón auricular (**toficós**).

La **hiperuricemia** es una condición necesaria -aunque no suficiente- para la aparición de Artritis Gotosa. Si bien la definición varía, en esta guía tomaremos en cuenta una **concentración plasmática de urato superior a 7 mg/dl en hombres y de 6 mg/dl en mujeres**, puesto que en condiciones fisiológicas el umbral de saturación se sitúa en 6.8 mg/dl.⁵

Por otra parte, se ha definido la hiperuricemia asintomática como la presencia de concentraciones séricas elevadas de urato en ausencia de manifestaciones clínicas de inflamación articular. Sin embargo, los resultados de estudios realizados con ecografía y aspiración de líquido sinovial han demostrado que el depósito de cristales de UMS puede aparecer incluso antes que las manifestaciones clínicas.^{6,7}

Por consiguiente, ante la presencia de depósitos demostrados por cualquier técnica con suficiente especificidad, debe considerarse el diagnóstico de gota en lo que podría denominarse su fase pre-clínica. A pesar de no haber desarrollado episodios clínicos de inflamación aguda, estos pacientes pueden presentar inflamación subclínica detectable por ecografía.

EPIDEMIOLOGIA

A nivel mundial, Artritis Gotosa tiene prevalencia e incidencia de 2.7% en la población adulta, con una relación 7:1 de hombre/mujer posiblemente debido a que la concentración de ácido úrico sérico es 1 mg/dL mayor en hombres que en la mujer.⁸

Ahora bien, la prevalencia de hiperuricemia -principal factor de riesgo al desarrollo de gota- se encuentra alrededor del 10%.

⁴Taylor WJ, Grainger R. Clinical features of gout. Terkeltaub R, editor. Gout and other crystal arthropathies. 1st edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2011. pp.105- 20.

⁵Kelley's textbook of Rheumatology, 10th edition, 2019; Burns C, Wortmann R, pp.1554-1575

⁶De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricemia: a pilot ultrasound study. Ann Rheum Dis. 2012; 71(1):157-8.

⁷Rouault T, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. Arthritis Rheum. 1984; 25(2):209-12.

⁸ Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Current Opinion in Rheumatology* 2012; 24(2):127-31

Un 10% de individuos con hiperuricemia desarrollará artritis gotosa mientras que un 80 a 90% de pacientes con Gota tienen hiperuricemia.⁹

La prevalencia de Gota oscila en 1 a 2% en países occidentales.¹⁰ Su incidencia se estima en aproximadamente 1 a 2 por 1,000. En cualquier caso, es importante saber que en los estudios epidemiológicos no se aplican los criterios diagnósticos, sino que en la mayoría de los casos las estimaciones se basan en diagnósticos auto referidos por los sujetos o a partir de datos administrativos existentes (variables según diagnóstico, o prescripción de alopurinol, o un valor detectado de ácido úrico según distintos puntos de corte), lo que, en general, muestra baja concordancia con los criterios diagnósticos.¹¹

La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo. La prevalencia de hiperuricemia se encuentra rededor del 10%; aproximadamente un 10% de los individuos con hiperuricemia desarrolla Gota y entre un 80 y 90% de los pacientes con Gota tienen hiperuricemia.

IMPACTO

La carga de la enfermedad es importante, tanto en términos sociales como económicos. Los pacientes con ataques de gota o con gota crónica presentan puntuaciones bajas en los cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud, fundamentalmente en las áreas de dolor, limitación de la actividad y discapacidad.¹²

Artritis Gotosa es cuatro a siete veces más frecuente en hombres que en mujeres.

La enfermedad se presenta típicamente durante la edad media de la vida, es infrecuente antes de los 30 años, y muestra una relación creciente con la edad. Las mujeres rara vez presentan ataques antes de la menopausia. El prototipo usual del paciente que sufre un primer episodio de gota corresponde al de un varón de entre 40 y 50 años de edad, generalmente con sobrepeso u obesidad, aficionado a la buena comida y consumo habitual de alcohol.

Los costos en que incurren los pacientes están relacionados fundamentalmente con la hospitalización, debido a las comorbilidades asociadas. En la gota refractaria, el costo sanitario progresivo puede llegar hasta US\$10,000.00 anual, donde el 40% está directamente relacionado con la gota.¹³ Por otra parte artritis gotosa afecta negativamente la productividad laboral, en especial en aquellas personas refractarias al tratamiento para disminuir hiperuricemia.¹⁴

⁹ Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:811–27

¹⁰Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, et al. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:811–27

¹¹Harrold LR, Saag K, Yood RA, Mikuls TR, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Validity of gout diagnoses in administrative data. *Arthritis Rheum.* 2007; 57 (1):103-8.

¹² Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case- control study. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(9):1441-4.

¹³ Wu EQ, Forsythe A, Guerin A, et al. Comorbidity Burden, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Urate-Lowering Therapy. *Am J Ther* 2012;19(6):e157-66.

¹⁴ Edwards NL, Sundry JS, Forsythe A, et al. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ* 2011; 14(1):10-5.

La Artritis por CPPD, en cambio, suele afectar a personas de la tercera edad. Puede haber depósito de CPPD que ha pasado desapercibidos hasta en un 25% de pacientes diagnosticados con Osteoartritis. En realidad, el depósito de este tipo de cristales puede adoptar diferentes modos de expresión, desde condrocalcinosis asintomática hasta episodios articulares agudos similares a la artritis gotosa, además de la Osteoartritis con CPPD, conducente a síntomas crónicos y grados variables de discapacidad.

A diferencia de la artritis gotosa, no hay tratamientos específicos que logren eliminar cristales de pirofosfato cálcico. El manejo suele circunscribirse al control sintomático tanto de las formas agudas como las crónicas asociadas.¹⁵

Por esta razón el resto de la guía tratará principalmente el tema de Artritis Gotosa. Referimos al lector a la literatura especializada en cuanto a Artritis por CPPD.

¹⁵ Zhang W, Doherty M, Pascual E, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:571-575

II. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es reducir nivel sérico de ácido úrico, facilitando así la disolución de los cristales de urato monosódico, lo cual conduce a la eliminación de episodios agudos de inflamación, desaparición de tofos y, eventualmente, *curación* de la enfermedad.¹⁶

A. DEFINICIONES

Hiperuricemia se refiere a concentración plasmática circulante de ácido úrico superior a 6.8 mg/dL (404 μ mol/L) en hombres y 6 mg/dL en mujeres; en condiciones normales, el umbral de saturación se sitúa en 6.0 mg/dL¹⁷

Hiperuricemia asintomática se define como la presencia de concentraciones séricas elevadas de urato *en ausencia* de manifestaciones clínicas de inflamación articular. Sin embargo, resultados de estudios realizados mediante ultrasonido musculoesquelético y aspiración de líquido sinovial han demostrado que el depósito de cristales de urato monosódico puede aparecer incluso antes que las manifestaciones clínicas.¹⁸ Obliga a la consideración de una fase pre-clínica de la enfermedad.

Tofo se refiere al acúmulo continuo de cristales que ocasiona tumefacción dura, localizada, de lento crecimiento, palpable en tejido subcutáneo, por lo general en sitios de apoyo, que produce daño por presión al cartílago articular y al hueso.

Tofico es el término para los depósitos mínimos, por ejemplo en pabellones auriculares, manos.

Episodio o ataque agudo de gota se refiere al inicio abrupto, muy doloroso, de inflamación en una articulación, por lo general en el primer dedo del pie (**podagra**) o en una rodilla (**gonagra**), que alcanza clímax rápidamente e incapacita al paciente por completo.

B. PRINCIPIOS PARTICULARES

1. Hay diversos tratamientos disponibles, efectivos, para manejar gota con eficacia.
2. Disminuir el nivel de ácido úrico circulante por debajo del punto de saturación realmente cura la enfermedad.
3. Los profesionales de la salud necesitan conocer y estar actualizados de las mejores prácticas clínicas del tratamiento.
4. Es importante la educación del paciente, discutir su percepción del padecimiento y enseñarle a evitar factores de riesgo, además de promover adhesión al plan de manejo individualizado.

¹⁶ Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:3280335

¹⁷ Neogi T. Gout. *N Engl J Med* 2011; 364:443-452

¹⁸ De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012 71(1):157-8.

C. CRITERIOS DE CLASIFICACION¹⁹

Continúan vigentes los criterios publicados por el Colegio Americano de Reumatología. (Tabla 1). El patrón de **monoartritis** aguda de rápida instauración, con eritema, localizado en articulaciones de miembros inferiores, es muy sugestivo de Artritis por depósito de cristales.

Tabla 1. DIAGNOSTICO CLINICO DE ARTRITIS GOTOSA, ACR 1977

ARTRITIS GOTOSA PRIMARIA (Cualquiera de los tres)	A. Demostración de cristales de urato monosódico (UMS) en líquido sinovial.	
	B. Tofo con cristales de UMS (demostración química o por microscopía de luz polarizada).	
	C. Presencia de al menos 6 de los siguientes:	
	1)	Más de un episodio agudo
	2)	Inflamación máxima desarrollada en un día
	3)	Episodio monoarticular (una sola)
	4)	Hiperhemia articular
	5)	Dolor/inflamación de la 1era MTF (metatarsofalángica)
	6)	Artritis aguda unilateral del tarso
	7)	Sospecha de tofo
	8)	Hiperuricemia
	9)	Inflamación radiográfica de una articulación
	10)	Quiste subcondral sin erosión, hallazgo radiográfico
	11)	Cultivo negativo de líquido sinovial durante episodio el agudo

En caso de **podagra** recurrente e hiperuricemia, el diagnóstico es razonable pero no definitivo.²⁰ En las presentaciones atípicas aumenta la probabilidad de error, como en el caso de presentación oligoarticular o la poliarticular.²¹

El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o material tofáceo (Figura 1). En todo caso, el diagnóstico debe sustentarse en base a las

¹⁹ Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20:895-900.

²⁰Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(10):1301-11.

²¹Pérez Ruiz F, Ruiz Lopez J, Herrero Beites AM. Influencia de la historia natural de la enfermedad en el diagnóstico previo en pacientes con gota. *Reumatol Clin*. 2009; 5(6):248-51.

características clínicas clásicas (podagra, tofos, respuesta rápida a colchicina) y/o hallazgos característicos de imágenes.²²

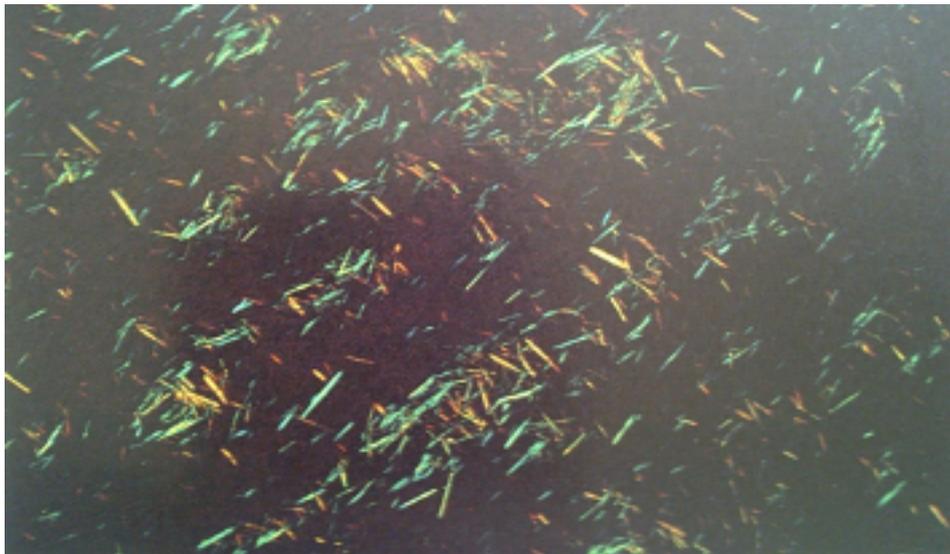


Figura 1. Cristales de urato monosódico en aspirado de líquido sinovial.

NOTAS DE PRECAUCION:

- 1) En periodos intercríticos, es posible obtener líquido sinovial para establecer el diagnóstico de gota.*
- 2) En casos de artritis no diagnosticada se debe incluir gota dentro del diagnóstico diferencial.*
- 3) La presencia de cristales de UMS no descarta la presencia de infección concomitante.*
- 4) El “cuadro clínico” y los niveles de ácido úrico sérico ni excluyen ni confirman el diagnóstico de gota.*
- 5) No se recomienda realización de radiografía simple, TAC ni RMN para establecer diagnóstico de gota.*
- 6) La ecografía ayuda al diagnóstico de Gota; la visualización de cristales establece el diagnóstico definitivo.*
- 7) La punción dirigida por ecografía facilita la obtención de líquido u otras muestras para establecer el diagnóstico de gota.*
- 8) La evaluación específica de los pacientes con gota incluye el nivel sérico de urato, la frecuencia e intensidad de los ataques (número y magnitud de articulaciones dolorosas y tumefactas), presencia de tofos, el dolor, la calidad de vida, la capacidad funcional, y la valoración general del estado de salud.*

²²Sivera F, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologist in the 3e initiative; Ann Rheum Dis 2014; 73; 328-335

CRITERIOS DE CLASIFICACION ACR / EULAR 2015			
Criterios	Categorías	Score	
C L I N I C O S	Patrón de afectación articular/bursa	tobillo O medio pie (mono/oligo)	1
		1ra. metatarsfalange	2
	Características del episodio	Una característica	1
		Dos características	2
		Tres características	3
	Evolución temporal	Un episodio típico	1
		Episodios recurrentes típicos	2
Evidencia clínica de tofos	Presente	4	
L A B	Acido úrico en sangre	6 - <8 mg/dl	2
		8 - <10 mg/dl	3
		>10 mg/dl	4
I M A G E N	Evidencia x imagen del depósito de urato	Presente (US, doble contorno)	4
	Evidencia x imagen de daño relacionado	Presente (erosiones gotosas)	4
		Score máximo total:	23

Neogi T, Jansen T, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria. An American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis & Rheumatol 2015; 67:2557-2568

Recomendación 1: El diagnóstico de Gota obliga a investigar de manera exhaustiva el síndrome metabólico, la función renal y el riesgo cardiovascular en el paciente.

Las recomendaciones de diagnóstico, actualizadas en 2018²³, comprenden lo siguiente:

²³ Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2018 updated EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis Online First 5 June 2019. 2020; 79:31-38

Tabla 2. Recomendaciones finales para el diagnóstico de Gota

	Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de Recomendación
1	Búsqueda de cristales en aspirado de líquido sinovial o tofos.	2b	B
2	Considerar Gota en el diagnóstico de toda sinovitis aguda en un adulto. En especial si las características clínicas son sugestivas.	2b	B
3	Efectuar aspirado de líquido sinovial y búsqueda de cristales en todo paciente con artritis inflamatoria no diagnosticada	3	C
4	No realizar diagnóstico de Gota basado solo en hiperuricemia.	2a	B
5	Cuando el diagnóstico es incierto o no es posible identificar cristales, realizar búsqueda de cristales por imágenes y/o características de diagnósticos alternos.	1b	A
6	Rx simples son de valor limitado. Sonografía es de mayor valor al detectar tofos no evidentes clínicamente o presencia de doble contorno en superficie del cartílago, altamente específica para depósito de urato en articulaciones.	1b	A
7	Identificar factores de riesgo en todo paciente con gota: enfermedad renal, obesidad, medicamentos (diuréticos, aspirina a dosis bajas, ciclosporina, tacrolimus); consumo de alcohol, refrescos, carnes y mariscos.	1a	A
8	Valoración sistemática de comorbilidades asociadas: obesidad, renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca o coronaria, diabetes, dislipidemia	1a	A

D. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

El cuadro básico de medicamentos para Artritis Gotosa comprende lo siguiente:

- Anti Inflamatorios No Esteroides (AINEs).**
- Colchicina** oral.
- Corticoesteroides:** intra-articulares, orales, intramusculares.
- Terapias hipouricémicas:** inhibidores de la enzima xantino oxidasa (alopurinol, febuxostat). Uricosúricos (benzbromarona, probenecid, sulfinpirazona). Otros: enzimas uricasas (**pegloticasa, rasburicasa**).
- Biofármacos.
- Terapia Física localizada. Compresas de hielo en episodio de inflamación.

En cuanto al manejo, es necesario distinguir:

- Tratamiento del episodio agudo.** Resolver de la forma más rápida y segura posible.
- Profilaxis** de exacerbaciones o episodios agudos.

- 3) Terapia de **mantenimiento** con el objetivo expreso de prevenir o revertir los depósitos de cristales de UMS así como sus complicaciones en articulaciones, riñón y otros sitios.
- 4) **Prevenir o revertir** las manifestaciones de **patologías agregadas** como Hipertensión Arterial, Obesidad, Dislipidemia, Nefropatía, Diabetes y otras.



Recomendación 2: El tratamiento farmacológico de hiperuricemia asintomática no está recomendado para prevenir la artritis gotosa, enfermedad renal o eventos cardiovasculares.²⁴

Recomendación 3: El uso precoz de colchicina a dosis bajas es efectivo en el control de los ataques agudos de gota por lo que se debe valorar en estos casos.

D.1 MANEJO DEL EPISODIO AGUDO

Principios generales²⁵

1. Todo episodio agudo articular debe tratarse farmacológicamente.
2. La terapia debe iniciarse dentro de las primeras 24 hrs de haber iniciado el episodio.
3. Si paciente estaba en terapia reductora de ácido úrico, la misma no debe interrumpirse durante el ataque agudo, ni tampoco incrementar la dosis.

Debido a la severidad del dolor que se experimenta, lo indicado es iniciar AINEs a la dosis máxima permisible durante 5 a 8 días o hasta que se resuelva el episodio. El cuidado principal es la seguridad gastrointestinal, por lo que se recomienda co-administración de inhibidores de la bomba de protones (recordar que esto no confiere seguridad para

²⁴Sivera F, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologist in the 3e initiative; Ann Rheum Dis 2014; 73; 328-335

²⁵ Khanna, D. et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012; 64, 1447–1461

intestino delgado ni grueso) (**Figura 2**). También, tener presente uso en pacientes con insuficiencia renal: AINEs están contraindicados en insuficiencia renal terminal.²⁶ En caso de seleccionar un inhibidor selectivo de la enzima ciclo oxigenasa 2 (iCOX-2), recordar que el uso frecuente está asociado a mayor toxicidad renal y cardiovascular.

Colchicina oral es el tratamiento estándar de primera línea en un ataque gotoso agudo. Reduce el dolor pero debe tenerse en cuenta que dosis altas (4.8 mg en 6 horas) son causa directa de alteraciones gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea). La guía EULAR actual recomienda como dosis máxima 0.5 mg tres veces al día²⁷ mientras que ACR²⁸ recomienda una dosis de carga de 1.2 mg seguido de 0.6 mg una hora después y continuar con 0.6 mg una o dos veces al día. Una nota importante es que pasadas 36 horas del inicio no se recomienda usar colchicina.

También prudencia en pacientes con daño renal debido a la conocida interacción medicamentosa de colchicina e inhibidores del citocromo P450 3A4 como ciclosporina, ketoconazole, ritonavir, claritromicina, eritromicina, verapamil y diltiazem de liberación prolongada.

No se recomienda uso de colchicina intravenosa por su elevada toxicidad.

En caso de contraindicación a colchicina, AINEs e incluso corticoesteroide oral, aspiración e infiltración de la articulación afectada con esteroide es una opción muy socorrida. Por sí misma, la aspiración reduce el dolor considerablemente al disminuir la hipertensión causada por la expansión de volumen sinovial (sinovitis).

Recomendación 4: En pacientes con insuficiencia renal crónica, puede valorarse el uso de colchicina oral para reducir la gravedad de un ataque agudo siguiendo las especificaciones de ficha técnica.

Las dificultades comienzan cuando los ataques son poliarticulares, o afectan el tarso, o no hay médico experto disponible.

Recomendación 5: En el ataque agudo de gota los AINEs son eficaces. Se recomienda utilizar dosis máximas iniciales en ausencia de contraindicaciones, y suspender el tratamiento en cuanto se resuelva el ataque, pudiendo valorarse la reducción de las dosis tras los 2-3 primeros días de tratamiento si se ha producido una mejoría clínicamente significativa.

Recomendación 6: En el ataque agudo de gota los COXIB pueden considerarse una alternativa a los AINES tradicionales, en pacientes con riesgo digestivo alto o medio, administrados con o sin inhibidores de bomba de protones, dependiendo del tipo de paciente.

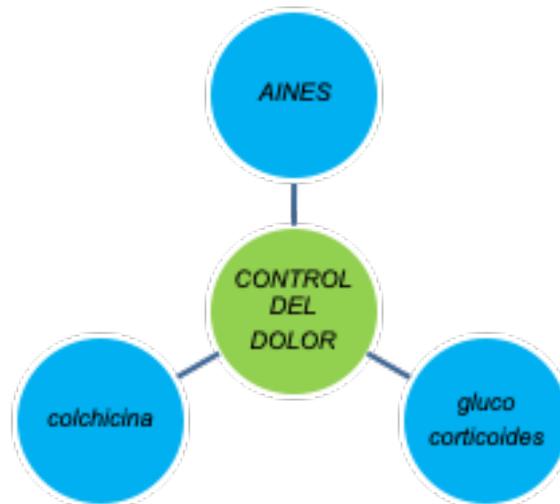
²⁶ Brater, D. C. Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin. Arthritis Rheum.* 2002; 32 (Suppl. 1), 33–42

²⁷ Zhang, W. *et al.* EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65, 1312–1324

²⁸ Khanna, D. *et al.* *Opus cit.*

Glucocorticoides son de uso intra-articular en caso de monoartritis, es fundamental individualizar y excluir presencia de infección.

Recomendación 7: En el ataque agudo de gota se recomienda utilizar glucocorticoides en aquellos pacientes que tienen contraindicación para los AINEs/COXIB. La administración puede realizarse mediante inyección intraarticular en los casos de monoartritis, o bien por vía sistémica, en casos de afectación articular más extensa.



Biotechnológicos (**inhibidores de interleucina 1**), en el manejo de crisis agudas:

1) ANAKINRA. Inhibidor recombinante del receptor de IL-1 (IL-1Ra). Con gran afinidad por el receptor de membrana, más no transmite señal de activación celular. La dosis recomendada es 100 mg/d subcutáneo, por 3 días.²⁹

2) RILONACEPT. Proteína de fusión del receptor soluble de IL-1 (IL-1Trap), se utiliza a dosis de 100-150 mg/d Subcutánea por día.³⁰

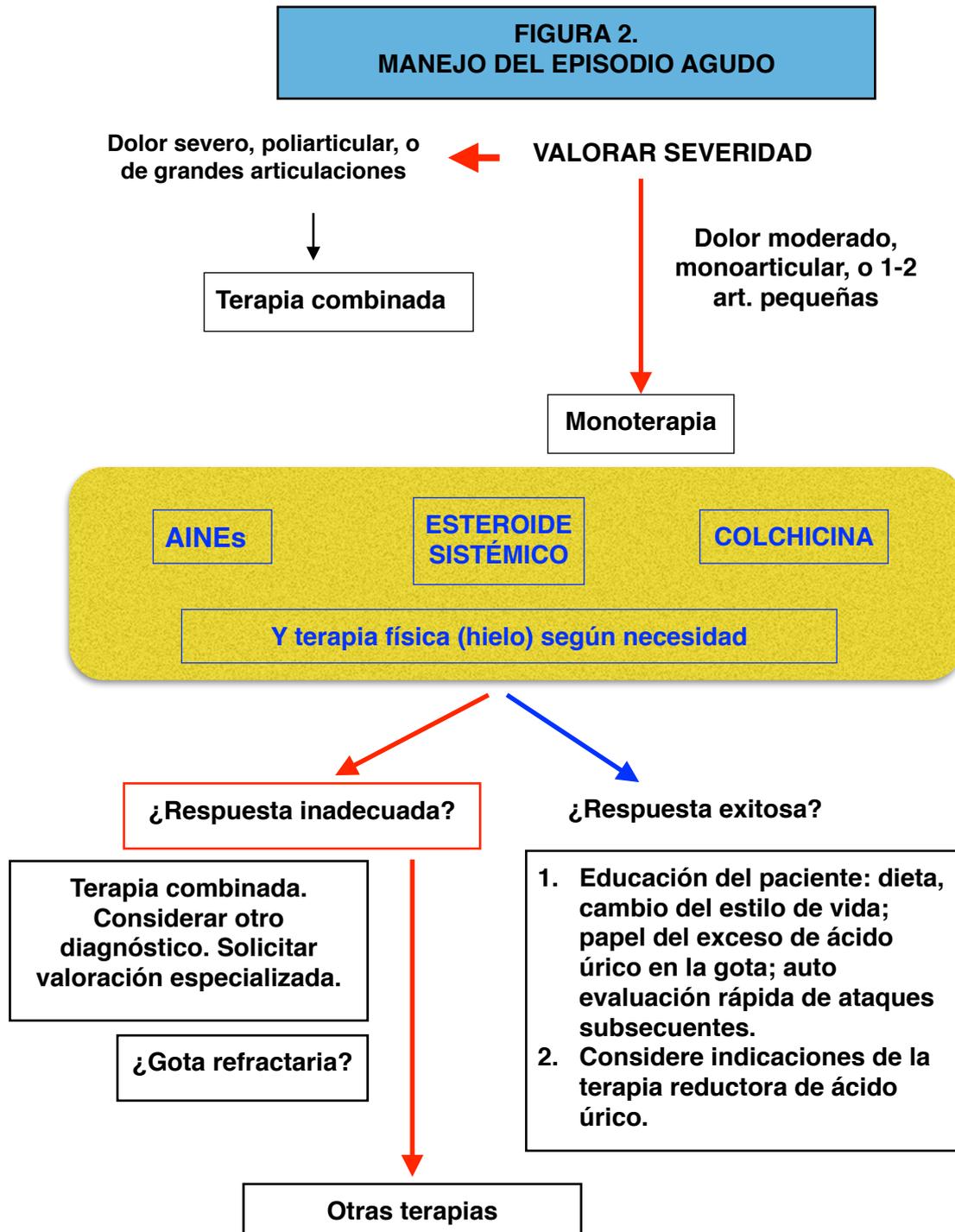
3) CANAKIMUMAB. Anticuerpo monoclonal humanizado, inhibidor IL-1B; se recomienda una dosis única de 150 mg, subcutáneo.³¹

La clave del tratamiento exitoso del episodio agudo es valorar y tratar cada paciente de modo individual, y conversar las opciones disponibles. Cualquier terapia debe empezar lo antes posible y emplearse las combinaciones necesarias (por ejemplo, esteroide intra articular y colchicina oral).

²⁹So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. Arthritis Res Ther 2007; 9:R28

³⁰Terkeltaub R, Sundy JS, Schumacher HR, et al. The IL-1 inhibitor Rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: Ann Rheum Dis 2009;68:1613-7

³¹Schlesinger N, Meulemeester M, Pikhak A, et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by suppressing Inflammation; Arthritis Research & Therapy 2011; 13 (2)



Modificado de Khanna, D. *et al.* 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012; 64, 1447–1461

D.2 PROFILAXIS DE LA RECURRENCIA

La combinación de terapia reductora del nivel de hiperuricemia asociada a colchicina en baja dosis reduce marcadamente la frecuencia de ataques gotosos.

Cabe recordar la necesidad de monitorizar la función renal en estos pacientes; la recomendación es reducir la dosis de colchicina a 0.5 mg/día si la depuración renal de creatinina se encuentra entre 35-50 ml/min, reducir a 0.5 mg cada 2 a 3 días si la función renal es menor de 35 ml/min.³²

Por igual, puesto que *la diálisis renal no permite la depuración* del fármaco, lo recomendable es evitar el uso de colchicina, el riesgo de toxicidad es elevado.³³

Recomendación 8: Cuando se inicia tratamiento para disminuir los niveles de ácido úrico, la educación del paciente sobre el riesgo y manejo de las crisis, es esencial; la profilaxis debe ser considerada utilizando colchicina (hasta 1.2 mg/d) o si está contraindicada o no tolerada, usar AINES o bajas dosis de glucocorticoides. La duración de la profilaxis depende de los factores individuales de cada paciente.

D.3 TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Principio general

- 1) El objetivo a largo plazo es disminuir el nivel sérico de ácido úrico por debajo del punto de saturación (menos de 360 $\mu\text{mol/l}$ o de 6 mg/dL), porque esto promueve la disolución y previene la formación de los cristales.
- 2) El método más efectivo lo constituye la terapia reductora de ácido úrico.

D.3.1 Inhibidores de la enzima xantino oxidasa (Tabla 3.)

De primera elección, debido a su bajo costo y evidencia de seguridad a largo plazo.

Reducen la producción endógena de ácido úrico al inhibir la conversión de hipoxantina a xantina y de ésta a ácido úrico.

Tabla 3. Inhibidores de la enzima xantino oxidasa

	<i>alopurinol</i>	<i>febuxostat</i>
mecanismo de acción	inhibidor inespecífico	inhibidor específico
eliminación	renal	hepática
dosis diaria	100 a 900 mg	80 mg, 120 mg
DRESS	rara	rara
precauciones	daño renal severo	insuficiencia cardíaca (III/IV), hepática, eDCr <30 ml/min/1.73m²

³² Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, et al. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991; 18(2):264-9

³³ Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349(17):1647-55

interacciones	citotóxicos metabolizados por XO (azatioprina, 6-MP); warfarina	citotóxicos metabolizados por XO (azatioprina, 6-MP)
DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. XO = xantino oxidasa		
Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. <i>Nat Rev Rheumatol</i> 2014; 10:271-203		

La recomendación para **alopurinol** es iniciar con 100 mg al día, y aumento subsecuente de 100 mg cada mes (hasta un máximo de 900 mg), valorando la concentración sérica de ácido úrico (<360 µmol o 6 mg/dL; de preferencia mantener en <300 µmol/l o 5 mg/dL).³⁴ En pacientes con insuficiencia renal se sugiere dosis de 50 mg diarios.

Febuxostat es inhibidor altamente específico que se metaboliza en hígado. La ventaja principal sobre alopurinol es que puede emplearse con seguridad en pacientes nefrópatas a la dosis de 40 mg/día (si bien no se recomienda en pacientes con tasa de filtración glomerular menor de 30 ml/min/1.73 m²).

Recomendación 9: Los fármacos reductores de la uricemia disponibles (alopurinol, febuxostat y benzbromarona) han mostrado ser altamente eficaces para la consecución del objetivo terapéutico cuando se prescriben en dosis adecuadas.

Los seres humanos carecemos de uricasa, una enzima que convierte el ácido úrico en alantoína. **Pegloticasa** está aprobada en el tratamiento de artritis gotosa refractaria en Estados Unidos y en Europa. Se administra por vía IV, lo cual limita uso a centros de infusión. Es antigénica, el riesgo de anafilaxia y/o reacciones de hipersensibilidad requiere premedicación obligatoria.

Es un uricosúrico novel, aprobado en septiembre 2010, peg-uricasa recombinante porcina purificada de urato oxidasa, utilizada a dosis de 8 mg en infusión IV cada 2 semanas; se ha observado resolución de los tofos. Está contraindicada en pacientes con deficiencia de G6PD.

Rasburicasa, otra enzima, se ha utilizado durante años en la profilaxis de lisis tumoral, y también se ha propuesto uso en gota refractaria, pero es más antigénica que pegloticasa.³⁵

Recomendación 10: En pacientes con alteración de la función renal, leve a moderada, el alopurinol puede usarse con monitoreo cercano para evaluar eventos adversos, comenzando con dosis diaria baja (50-100 mg), aumentando despacio, para alcanzar el objetivo de disminuir el nivel de ácido úrico; febuxostat y benzbromarona, son alternativas que pueden ser utilizadas sin ajuste de dosis.

Recomendación 11: Se recomienda fuertemente iniciar hipouricemiantes en pacientes con gota con cualquiera de los siguientes: ≥1 tofo subcutáneo;

³⁴ Rees F, Hui M, Doherty M. Optimizing current treatment of gout. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:271-203

³⁵ *Ibid.*,

evidencia de daño radiográfico (cualquier modalidad) atribuible a gota; o brotes frecuentes de gota, con frecuencia definida ≥ 2 anualmente.

El inicio de estos fármacos ***se recomienda de manera condicional para pacientes que han experimentado previamente > 1 exacerbación pero tienen recaídas poco frecuentes (<2 / año). Pacientes con gota que experimentan su primer cuadro y en aquellos que experimentan su primer cuadro cuando hay enfermedad renal crónica moderada a severa (etapa ≥ 3), concentración de ácido úrico sérico >9 mg/dl o urolitiasis.***³⁶

Para los pacientes con antecedentes de urolitiasis, el alopurinol y el febuxostat proporcionan beneficios, ya que ambos medicamentos reducen la excreción de ácido úrico urinario en 24 horas más que el placebo. En los pacientes con cálculos de oxalato de calcio e hiperuricosuria, el alopurinol (300 mg / día) es superior al placebo en la reducción de la incidencia de eventos relacionados con cálculos, a los 3 años de seguimiento.³⁷

Recomendación 12: El tratamiento con alopurinol como agente de primera línea, preferido sobre todos los otros. Se recomienda encarecidamente para todos los pacientes, incluidos aquellos con insuficiencia renal crónica moderada a severa (etapa ≥ 3).

D.3.2 Uricosúricos

Previenen la recaptura de ácido úrico en el túbulo proximal renal y por tanto aumenta su excreción. La elevada concentración que se alcanza en túbulos colectores puede predisponer a la formación de litiasis, por lo que se recomienda buena hidratación y abundante ingesta de líquidos. **Benzbromarona**, 50-200 mg/día es el más empleado.

• PROBENECID (aclaramiento de creatinina > 60 ml/m) 250-500 mg 2 veces al día, + 2 l agua/d

• BENZBROMARONA 50-200 mg/d. Más potente. Bien tolerado y efectivo en pacientes con trasplante renal, tratados con ciclosporina

• SULFINPIRAZONA- 300-400 mg/d (dividido en 3-4 dosis).

Recomendación 13: Los pacientes deben ser aconsejados sobre un estilo de vida saludable, incluyendo reducir el exceso de peso corporal, dejar de fumar, evitar el exceso de alcohol y bebidas endulzadas con azúcar.

³⁶ 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout, John D. FitzGerald et al, Arthritis & Rheumatology Vol. 72, No. 6, June 2020, pp 879–895 DOI 10.1002/art.41247

³⁷ Goldfarb DS, MacDonald PA, Gunawardhana L, Chefo S, McLean L. Randomized controlled trial of febuxostat versus allopurinol or placebo in individuals with higher urinary uric acid excretion and calcium stones. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:1960–7.).

Recomendación 14: Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico reductor de la uricemia, en pacientes que no han conseguido el objetivo terapéutico de uricemia (< 6 mg/dl) con medidas higiénico dietéticas.

Tabla 4. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

1. Evitar el exceso de alcohol
2. Disminución de peso
3. Reemplazar diuréticos tiazídicos
4. Control de la HTA
5. Dieta- baja en calorías y carbohidratos- *mejora la sensibilidad a la insulina- disminuye la hiperuricemia- 15-20%/ Efecto protector de los lácteos

Recomendación 15: Se recomienda fuertemente la elección de alopurinol o febuxostat sobre probenecid para pacientes con enfermedad renal crónica moderada a grave (estadio ≥ 3). Se recomienda elección de pegloticasa como terapia de primera línea.

De manera insistente, se recomienda comenzar el tratamiento con dosis bajas de alopurinol (≤ 100 mg / día o menor, en pacientes con IRC [etapa ≥ 3]) y febuxostat (≤ 40 mg / día) con una titulación posterior de la dosis, antes de comenzar con una dosis más alta. Se recomienda de manera condicional, comenzar el tratamiento con probenecid en dosis bajas (500 mg una o dos veces al día) con titulación posterior de la dosis antes de aumentar dosis.

D.3.3 Otros medicamentos

Losartán, fenofibrato y suplementos orales de vitamina C tienen efecto uricosúrico modesto. Su uso es más bien considerado como terapia adjunta en aquellos pacientes que así lo requieran.

NOTAS DE PRECAUCION:

- 1) La respuesta clínica depende del tiempo que se tarda en iniciar el tratamiento, obteniéndose mejor respuesta con el inicio precoz.**
- 2) En los pacientes con episodios de inflamación aguda no debe suspenderse el tratamiento hipouricemiante si ya lo estaban tomando antes del ataque.**
- 3) La terapia hipouricemiante no debe iniciarse durante un ataque agudo de gota.**
- 4) Las guías ACR 2020 colocan firmemente al alopurinol como el hipouricemiante de primera línea preferido para todos los pacientes, incluidos aquellos con IRC, debido al costo de otros medicamentos y los posibles problemas de seguridad cardiovascular que han surgido recientemente con el febuxostat.³⁸**

³⁸ White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med 2018;378:1200–10

D.3.4 Tratamiento combinado

Se define como “tratamiento combinado” la utilización conjunta de los diversos fármacos autorizados para el manejo del ataque de gota severa, poliarticular y/o con afectación de grandes articulaciones y que no responden adecuadamente a la monoterapia inicial.

Las combinaciones farmacológicas pueden incluir otros compuestos con efecto uricosúrico que no tienen indicación para la reducción de la uricemia en pacientes con gota, pero sí disponen de autorización para el tratamiento de otras patologías frecuentemente asociadas, como son la hipertrigliceridemia (fenofibrato), hipercolesterolemia (atorvastatina) o hipertensión arterial (losartán).

El interés del tratamiento combinado es doble: por un lado pretende alcanzar un nivel de uricemia que permita la disolución de los depósitos tisulares de urato, en pacientes que no han logrado este objetivo con las pautas de monoterapia y por otro, intenta conseguir una intensa reducción de la uricemia para facilitar una disolución más rápida de los depósitos en pacientes con gota grave.³⁹

Este esfuerzo de guía actualizada identifica varias áreas que participan en agendas de investigación para el manejo de la gota. Si bien los datos respaldan una estrategia activa de tratamiento dirigido a objetivos, queda la pregunta sobre cuál puede ser el umbral óptimo de ácido úrico sérico para pacientes con enfermedad más grave; además de las preguntas sobre el valor umbral en poblaciones específicas de pacientes con gota.⁴⁰

La gota tiene impacto diferencial en los pacientes por sexo, raza o por la presencia de otras comorbilidades. Esta guía es limitada para comentar grupos específicos de pacientes con gota, ya que se necesitan más estudios de cohortes para hacer recomendaciones diferenciales. Por otro lado, se necesitan estudios adicionales para determinar la seguridad de la hipouricemia prolongada y profunda relacionada con el tratamiento (p. ej., ácido úrico ≤ 3 mg / dl), una brecha de conocimiento importante, dado que los estudios epidemiológicos han sugerido asociación inversa de la concentración de ácido úrico con trastornos neurodegenerativos seleccionados.⁴¹ Si bien existen asociaciones entre el ácido úrico y otras afecciones comórbidas, como

³⁹ Khan AA, Quinn TJ, Hewitt J, Fan Y, Dawson J. Serum uric acid level and association with cognitive impairment and dementia: systematic review and meta- analysis. *Age* 2016; 38:16

⁴⁰ 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout, John D. FitzGerald et al, *Arthritis & Rheumatology* Vol. 72, No. 6, June 2020, pp. 879–895 DOI 10.1002/art.41247

⁴¹ Levy G, Shi JM, Cheetham TC, Rashid N. Urate- lowering therapy in moderate to severe chronic kidney disease. *Perm J* 2018; 22: 17–142

hipertensión, enfermedad cardiovascular e IRC⁴², el beneficio (o riesgo) de los hipouricemiantes, en ausencia de gota aún no se ha establecido.⁴³

D.4 PREVENCIÓN DE COMORBILIDADES

No es posible dejar de hacer énfasis en la necesidad de un estilo de vida saludable. Educación estricta en cuanto a los factores de riesgo implicados y el cambio sustancial quizás sean las medidas que mejor contribuyan a la curación de esta enfermedad así como la disminución de complicaciones (**Figura 3**).

Ahora bien, una de las barreras al tratamiento es la idea corriente de que la gota resulta de un pobre estilo de vida, glotonería y excesiva ingesta de alcohol.

Un paciente podría avergonzarse de padecer gota (en especial si es mujer, porque el estereotipo es que se trata de una enfermedad masculina).

El médico debe evitar actitudes acusatorias, negativas, y señalar la posibilidad de curación.

Figura 3. Cambios estilo de vida
Disminución ingesta excesiva de purinas (carnes rojas, pescado)



⁴²Abeles AM, Pillinger MH. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion. *Curr Opin Rheumatol* 2019; 31:118–24.

⁴³Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1765–70.

La magnitud de la relación entre la insuficiencia renal crónica y la gota se ha estimado en una medida de asociación (OR) de 2,48 con un intervalo de confianza al 95% (IC) de 2,19 a 2,81.⁴⁴ El síndrome metabólico, así como sus componentes (hiperglucemia/diabetes, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol-HDL bajo, hipertensión arterial y riesgo de eventos ateroscleróticos**), se asocia independientemente con la hiperuricemia y la gota.⁴⁵**

Gota es más frecuente en obesos, y hasta el 54% de los pacientes con gota son obesos.

Diversos estudios han evaluado la asociación entre Hipertensión Arterial e hiperuricemia, se ha observado que la mitad de los pacientes hipertensos no tratados tienen hiperuricemia.⁴⁶

Recordar que es aconsejable reemplazar el uso crónico de diuréticos como antihipertensivos así como de bloqueadores beta adrenérgicos, IECAS y BRAs -excepto losartán- porque incrementan el nivel de úrico circulante. Losartán e inhibidores de canales de calcio favorecen la excreción renal de uratos.

Del mismo modo, existen numerosos estudios que también apoyan la asociación entre enfermedad cardiovascular y gota, e incluso con mortalidad.⁴⁷ Además, hasta un 15% de los pacientes con gota presentan diabetes y hasta un 37% hiperglucemia en algún momento. Por último, la hipertrigliceridemia aparece hasta en el 63% de los pacientes con gota y las HDL se encuentran por debajo de los valores normales en el 17%.

El punto importante es que el diagnóstico y tratamiento de gota debe iniciar la búsqueda de comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglucemia, y tratarse adecuadamente. Las comorbilidades son importantes por sí mismas, pero el control independiente estricto de cada una, reduce de modo considerable la carga de artritis gotosa y, viceversa, control estricto del nivel de ácido úrico circulante impacta de modo favorable en la comorbilidad.

⁴⁴ Cea Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, Garcia Rodriguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther* 2011; 13(2):R39

⁴⁵ Hernandez-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2009; 15(2):65-7.

⁴⁶ Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, Yeh WT, Pan WH. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2):225-32

⁴⁷ Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010; 12(2):118-24

III. CONCLUSIONES

Es fundamental educar al individuo sobre las posibles y seguras consecuencias de la Artritis Gotosa así como de la Artritis por Depósito de Cristales de Pirofosfato de Calcio. Es importante comprender las patologías como serias e incapacitantes.

La Artritis por CPPD es la tercera causa más frecuente de Artritis Inflamatoria, y por tanto causa importante de la carga económica en salud.

Evitar el estereotipo de considerar la gota como “una enfermedad masculina”, en especial en mujeres postmenopáusicas. Por igual, evitar actitudes negativas estereotipadas por parte del personal de salud y favorecer que hombres y mujeres tengan acceso a diagnóstico y tratamientos oportunos y adecuados.

Es necesario comprender que el manejo de Artritis Gotosa no se limita al tratamiento puramente de episodios agudos.

Es necesario concientizar al personal de salud de Atención Primaria sobre la posible eliminación del depósito de cristales de urato monosódico y curación de Artritis Gotosa.

No debieran existir las temidas consecuencias del depósito de cristales en tejidos y articulaciones, en especial a nivel renal, que conducen a disminución severa de la calidad de vida y/o deformidad e incapacidad musculoesquelética.

Educar y entrenar sobre mejores prácticas de atención clínica así como del umbral u objetivo específico a alcanzar con las terapias reductoras de ácido úrico. Tener presente la necesidad de tratar niveles elevados de ácido úrico en presencia de enfermedad renal y/o cardiovascular.

Considerar la posibilidad de Gota Refractaria a tratamiento así como la necesidad de valoración especializada para estas patologías.

El objetivo del tratamiento es reducir el nivel sérico de ácido úrico, facilitar la disolución de los cristales de urato monosódico, y a su vez, eliminación de los episodios agudos inflamatorios, desaparición de tofos y eventual cura de la enfermedad.