

Diagnóstico, tratamiento y prevención de la gota

Diagnosis, treatment and prevention of gout

MSc. María Cristina Ludeña Suárez ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1649-731X>

MSc. René Eduardo Marín Ferrín² <https://orcid.org/0000-0001-5824-038X>

Med. Edwin Fernando Anchundia Cunalata³ <https://orcid.org/0000-0002-4600-0028>

Lic. Larissa Fernanda Villacrés Mosquera⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9461-0472>

Med. Myriam Isabel Torres Ramírez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-7745-5818>

¹Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Ecuador.

²Hospital Delfina Torres Concha. Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Ecuador.

³Universidad Regional Autónoma de los Andes. Ecuador.

⁴Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Ecuador.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: cristinaludenas@gmail.com

RESUMEN

La gota es una artritis inflamatoria, asociada con hiperuricemia, se caracteriza por la cristalización de urato monosódico en las articulaciones y los tejidos. Produce una sustancial morbilidad a causa del dolor en la artritis gotosa aguda y a las deformidades articulares en la gota tofácea crónica. Se vincula a enfermedades sistémicas, como el síndrome metabólico y la diabetes. Los factores ambientales y genéticos contribuyen a la hiperuricemia. La gota es el resultado de una respuesta inflamatoria a los cristales y las estrategias de tratamiento que disuelvan los cristales son centrales para su manejo efectivo. Los hábitos dietéticos saludables y los fármacos reductores del ácido úrico sérico pueden contribuir a un mejor control de la uricemia y de las enfermedades asociadas a la gota. En esta revisión se describen diagnóstico, tratamiento y prevención de la gota.

Palabras clave: gota, artritis gotosa, hiperuricemia, cristales de urato monosódico, terapia reductora de uratos, manejo de la gota.

ABSTRACT

Gout is an inflammatory arthritis associated with hyperuricemia, it is characterized by the crystallization of monosodium urate in the joints and tissues. It produces a substantial morbidity due to pain in acute gouty arthritis and joint deformities in chronic tophaceous gout. It is linked to systemic diseases such as metabolic syndrome and diabetes. Environmental and genetic factors contribute to hyperuricemia. Gout is the result of an inflammatory response to the crystals and the treatment strategies that dissolve the crystals are crucial for its effective handling. Healthy dietary habits and serum uric acid reducing drugs can contribute to a better control of uricemia and diseases associated with gout. This review describes the diagnosis, treatment and prevention of gout.

Keywords: gout, gouty arthritis, hyperuricemia, monosodium urate crystals, urate-lowering therapy, gout handling.

Recibido: 07/10/2019.

Aprobado: 05/11/2019.

Introducción

La gota es la forma más frecuente y tratable de artritis inflamatoria, debida al depósito de cristales de urato monosódico en tejidos y articulaciones. Tiene una alta prevalencia mundial: población general 1–4%,^(1,2) Estados Unidos⁽³⁾ 3,9%, Francia 0,9%,⁽⁴⁾ Reino Unido 2,49%,⁽⁵⁾ Alemania 1,4%,⁽⁶⁾ Nueva Zelandia 3,9%,⁽⁷⁾ Taiwán 6,24%⁽⁸⁾ y Sudáfrica 0,7%.⁽⁹⁾

La prevalencia de la gota es mayor en los hombres, debido al efecto uricosúrico de los estrógenos en las mujeres,⁽¹⁰⁾ con un pico de incidencia en la cuarta década de vida.⁽¹¹⁾ En

mujeres aparece después de la menopausia. ⁽¹⁾

En los países occidentales ocurre en el 3–6% de los hombres y 1–2% de las mujeres, pero alcanza hasta 10% en algunos países. ⁽²⁾ En Estados Unidos la prevalencia en hombres fue del 5,9% y en mujeres, del 2%. ⁽³⁾

La frecuencia de la gota se incrementa con el proceso de envejecimiento y alcanza hasta 10% en hombres y 6% en mujeres > 80 años. ⁽²⁾ En Estados Unidos alcanza en > 80 años el 12,6%. ⁽³⁾ En adultos mayores de Nueva Zelanda llega al 25%. ⁽¹²⁾

Descrita en el Alto Egipto, fue reportada más tarde por Hipócrates, quien la atribuyó al estilo de vida. ⁽¹³⁾ Galeno, primero en describir los tofos, atribuyó la gota a las consecuencias de un desequilibrio entre los estados de ánimo. El término gota proviene del latín *gutta*, porque en la Edad Media se pensaba que el dolor y la inflamación eran consecuencia de uno de los cuatro estados de ánimo que "cayeron como una gota de la cabeza en una articulación". ⁽¹³⁾

Esta afección predominó en los ricos y fue la enfermedad de príncipes y reyes. La colchicina, utilizada por los médicos bizantinos como tratamiento para la gota en el siglo V, fue abandonada a principios del Renacimiento, debido a su toxicidad, y redescubierta en el siglo XVIII por los médicos gotosos.

El primer acercamiento al diagnóstico fue cuando el holandés Antonie van Leeuwenhoek observó cristales de urato en los tofos. ⁽¹⁴⁾ La demostración de la precipitación de microcristales de uratos en las articulaciones afectadas data del siglo XIX. En el siglo XX se consagra la colchicina y se comprende la fisiopatología y la etiología de la enfermedad. Finalmente, en 1967, se desarrolló el alopurinol. ⁽¹⁵⁾

Se han elaborado diferentes clasificaciones para el diagnóstico de la gota, en primer lugar, las del *American College of Rheumatology* (ACR), de 1977, ⁽¹⁶⁾ y las de *European League against Rheumatism* (EULAR), de 2006. Han surgido exámenes morfológicos, en primer lugar, el ultrasonido, que refuerzan el arsenal paraclínico para el diagnóstico de gota, junto con la búsqueda de microcristales y la radiología convencional.

Los criterios de ACR/EULAR, de 2015, sobre la gota requieren la aparición de, al menos, un episodio de inflamación, dolor o sensibilidad en bursa o articulación periférica.⁽¹⁷⁾ La presencia de cristales de urato monosódico en una bursa o articulación asintomática (ejemplo, líquido sinovial) o en un tofo es suficiente para diagnosticar gota. Los dominios de los nuevos criterios incluyen clínica (patrón de involucramiento de bursa/articulación, características y curso evolutivo de los episodios sintomáticos), laboratorio (urato sérico, aspirado de líquido sinovial negativo de cristales) e imagenología (signo de doble contorno en ultrasonido -US- o urato en tomografía computarizada de energía dual, erosión radiológica relacionada con gota). La sensibilidad y especificidad de estos criterios son altas.⁽¹⁷⁾

Los cristales de urato monosódico son identificados por un microscopio equipado con filtros polarizados, el cual muestra la alta birrefringencia de los cristales. La adición de un compensador rojo de primer orden ayuda a la distinción definitiva del pirofosfato de calcio de otros cristales.⁽¹⁸⁾

La hiperuricemia y la gota se asocian a enfermedades sistémicas, aunque estudios epidemiológicos y experimentales sugieren un papel patógeno del ácido úrico; se necesitan estudios aleatorios a gran escala para determinar si la disminución de los niveles de ácido úrico es beneficioso para la prevención y el tratamiento de estas enfermedades.^(19,20)

A pesar de los avances recientes en el conocimiento de la gota, todavía existen dificultades para un correcto diagnóstico y seguimiento de la enfermedad y una parte de los pacientes no siguen las recomendaciones médicas, por lo que se impone una actualización sobre la gota, con énfasis en el diagnóstico, tratamiento y prevención de esta enfermedad.

Desarrollo

Patogenia de la gota

El urato es la forma iónica del ácido úrico.⁽²⁾ Los cristales de urato se depositan en los tejidos cuando las concentraciones séricas de ácido úrico sobrepasan el valor normal de 6,8 mg/dL (408 $\mu\text{mol/L}$).⁽²¹⁾

Los factores que afectan la solubilidad del ácido úrico en las articulaciones son: pH del líquido sinovial, concentración de agua, concentraciones de electrolitos y otros componentes de la sinovia, como proteoglicanos y colágeno.⁽²⁾

La concentración sérica de ácido úrico depende del balance entre su producción, por la ingesta dietética de purinas, o su síntesis endógena, por el recambio celular y su excreción por los riñones y el tracto gastrointestinal.⁽²⁾ El incremento de la producción de ácido úrico es responsable del 10% de los casos de gota, mientras el 90% restante se debe a una disminución en la excreción renal e intestinal.

Los factores no ambientales que afectan la uricemia incluyen genes, edad y el sexo.⁽²⁾ Después de la pubertad, las concentraciones de ácido úrico se elevan hasta alcanzar sus valores normales, aunque son más altas en los hombres y en las mujeres posmenopáusicas.

Sobreproducción de ácido úrico

La deficiencia de enzimas que participan en el metabolismo de purinas conlleva a la sobreproducción de ácido úrico.⁽²⁾ Por ejemplo, el síndrome de Lesch-Nyhan se debe a deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; es un trastorno recesivo ligado a X. Se caracteriza por alteraciones neurológicas, como distonía, corea, disfunción cognitiva, conducta compulsiva, automutilación, manifestaciones articulares (gota precoz) y cálculos renales. En caso de no tratarse, origina tofos e insuficiencia renal.

Otra anomalía enzimática que causa gota en jóvenes es la sobreactividad de fosforribosil pirofosfato sintetasa, trastorno dominante ligado a X.⁽²⁾ Este síndrome tiene dos formas clínicas, una severa de inicio precoz y otra de inicio tardío en la adultez. Su sintomatología provoca anomalías neurológicas como pérdida de audición sensoroneuronal, hipotonía y ataxia en la forma

severa. Las manifestaciones moderadas se manifiestan por cálculos renales y artritis.

Dieta

La ingestión de alimentos ricos en purinas, especialmente de origen animal y marino, es clave para el incremento de los precursores de ácido úrico. ⁽²⁾ Los alimentos ricos en purinas de origen vegetal, como frijoles, lentejas, legumbres y productos lácteos, no elevan el riesgo de hiperuricemia y gota, incluso los alimentos ricos en vitamina C, aceites vegetales, como de oliva, girasol y soya, reducen ese riesgo. La vitamina C incrementa la excreción renal de ácido úrico y puede utilizarse como complemento en el tratamiento de la gota.

El alcohol es un factor de riesgo de gota. ⁽²⁾ El riesgo de gota depende del tipo de bebida, por ejemplo, la cerveza empeora más la hiperuricemia, mientras el vino tiene un riesgo bajo.

Síntesis endógena de urato

El incremento de la síntesis endógena de ácido úrico ocurre cuando se acelera el recambio celular en enfermedades inflamatorias, hematológicas y malignas. ⁽²⁾ También en la quimioterapia y el daño celular. Además, el aumento de peso corporal y la obesidad incrementan la síntesis de ácido úrico, lo que agrava la hiperuricemia.

La leptina incrementa las concentraciones séricas de urato, por lo que la pérdida de peso y los ejercicios son útiles en la reducción de riesgo de gota.

Reducción de la excreción de ácido úrico

Basado en el contenido promedio de purinas de la dieta, se producen diariamente 800–1000 mg de ácido úrico. ⁽²²⁾ De esta cantidad, 500–600 mg se producen endógenamente, mientras el resto de 200–300 mg derivan de fuentes dietéticas.

Las 2/3 partes de la excreción de urato ocurre por los riñones, mientras el resto se excreta por el tracto gastrointestinal, donde se degrada por la uricasa bacteriana.^(21,22) La disminución de la

función excretora del transportador ABCG2 reduce la excreción de ácido úrico a través del tracto gastrointestinal, lo que eleva las concentraciones de ácido úrico en suero y se favorece la excreción renal.

Los cristales de ácido úrico no son solubles y requieren transportadores específicos de membrana para atravesar las membranas celulares.⁽²⁾ Estos transportadores son URAT (del inglés, *urate transporter/channel*) principalmente URAT1 y los transportadores de aniones orgánicos (OAT1 y OAT3).

En algunos trastornos autosómicos dominantes se reduce la excreción renal de uratos.⁽²⁾ Uromodulina, gen expresado en la rama ascendente del asa de Henle, es responsable de la regulación de la permeabilidad al agua. Las mutaciones de este gen disminuyen la excreción renal de urato e incrementan la uremia.

URAT1 transporta el ácido úrico filtrado a través de los túbulos proximales hacia los túbulos por un transporte activo.⁽²⁾ Los medicamentos uricosúricos, como probenecid, benzbromarone y sulfinpirazona, reducen la actividad de URAT1 y subsiguientemente la reabsorción de ácido úrico en los túbulos proximales. Por otro lado, medicamentos como pirazinamida, nicotinato y lactato incrementan la reabsorción tubular de urato por activación de URAT1. Todos incrementan tanto la filtración glomerular como la reabsorción tubular de ácido úrico.

La actividad de URAT1 se puede modificar por medicamentos. Así, bajas dosis de aspirina tienen efecto anti-uricosúrico, mientras las dosis elevadas tienen efecto uricosúrico, porque inhiben URAT1.

Respuesta inflamatoria en artritis aguda

La gota se caracteriza por una inflamación dolorosa de las articulaciones, como resultado de la precipitación de microcristales de urato monosódico en el espacio articular. Esta inflamación provocada por microcristales es el arquetipo de la respuesta inflamatoria aguda que involucra la

inmunidad innata y adquirida.⁽²³⁾

La activación directa de las células fagocíticas de la membrana sinovial, mediante el contacto con los cristales de urato primero, luego los lisosomas de fago activados o frustrados por la ingestión de los microcristales, conducen a la liberación excesiva de citoquinas.

Otro mecanismo es que los cristales de urato monosódico cambian la estabilidad de la membrana de las células fagocíticas por unión directa con lípidos y glicoproteínas.⁽²⁾ Esto involucra la activación de proteína G, fosfolipasa A2, C y D, tirosina quinasa y otras quinasas, como quinasas activadas por mitógeno (ERK1/ERK2, p38) y *c-Jun N-terminal kinase*. Esta interacción incrementa la IL-8 en los fagocitos, lo que provoca la activación de los neutrófilos.

Esta respuesta inflamatoria se amplifica por la activación de neutrófilos y mastocitos, que liberan citoquinas proinflamatorias, quimoquinas y otros factores como especies reactivas de oxígeno, prostaglandina E2 y enzimas lisosomales.⁽²¹⁾

Los monocitos y los neutrófilos reclutados y activados en la sinovia y la cavidad articular participan activamente en la inflamación aguda. La maduración de los monocitos macrófagos da paso a un fenotipo celular antiinflamatorio capaz de interrumpir la inflamación, a pesar de la persistencia local de los microcristales. A largo plazo, los grupos de cristales o tofos se rodearán de una reacción celular rica en macrófagos activos, incluso células osteoclasticas, que explican la inflamación de bajo grado y las lesiones osteoarticulares que definen la artropatía. La inhibición funcional de los osteoblastos también contribuye a las lesiones óseas asociadas con las artropatías.

También el jugo de frutas y las bebidas endulzadas con jarabe de maíz con alto contenido de fructosa aumenta el riesgo de gota. La fosforilación de la fructosa, a diferencia de la glucosa, disminuye el ATP y eleva las concentraciones circulantes de ácido úrico.⁽²⁴⁾ Sin embargo, un metanálisis de ensayos con sustitución isocalórica de fructosa no apoya esta asociación, por lo que se necesitan otras investigaciones que lo esclarezcan.^(24,25)

En ausencia de una terapia adecuada, se desarrolla la gota crónica típicamente después de los 10

años de la presentación aguda inicial. ⁽²¹⁾ Los tofos representan una respuesta inflamatoria granulomatosa crónica a los cristales de urato monosódico que involucra la inmunidad innata y adaptativa.

Se expresan en los tofos la interleuquina 1β , el factor de necrosis tumoral α y el factor transformante de crecimiento $\beta 1$. ⁽²¹⁾ Los agregados de neutrófilos también participan en la formación de los tofos que constituyen el núcleo de los cristales. La infiltración ósea por los tofos parece ser el principal mecanismo de erosión del hueso y del daño articular en la gota.

Tipos de gota

Los casos de gota, de acuerdo con su etiología, se dividen en dos grupos: gota primaria y gota secundaria.⁽²⁶⁾ La gota primaria corresponde a la inmensa mayoría de los casos y no existe otra enfermedad que sea la causa del problema, que puede ser por aumento de la producción de ácido úrico y el defecto desconocido (idiopático) o por disminución en la eliminación de ácido úrico.

La gota secundaria es la originada por otra enfermedad como puede ocurrir en la policitemia vera, leucemia, psoriasis extensas, tumores malignos, enfermedades renales como insuficiencia renal y otros; algunos medicamentos como los diuréticos, ácido acetil salicílico y algunos quimioterápicos también pueden originarla. ⁽²⁶⁾

Manifestaciones clínicas

La gota presenta 4 estadios clínicos: hiperuricemia asintomática, ataque agudo de artritis gotosa, periodo intercrisis y artritis tofácea crónica. ⁽²⁾ La progresión de un estadio a otro es evitable, porque los depósitos de cristales de urato monosódico son reversibles con un tratamiento adecuado, lo que sugiere que la enfermedad es curable. ⁽²⁷⁾

Durante la hiperuricemia asintomática los pacientes no presentan síntomas ni signos y se diagnostican accidentalmente, cuando se les determinan las concentraciones de ácido úrico en suero, aunque algunos pacientes con hiperuricemia pueden sufrir un ataque agudo. En la actualidad, con las nuevas técnicas de imagenología, estos supuestos están cambiando.

Ataque agudo de gota

El ataque agudo de gota es generalmente monoarticular, con articulación muy inflamada con enrojecimiento, calor, dolor, aumento de volumen y pérdida de función. ⁽²⁾ En las grandes articulaciones como rodillas y tobillos, estos signos son infrecuentes, pero la inflamación y el dolor suelen ser intensos.

La gota tiene predicción por las extremidades inferiores, como la primera articulación metatarsofalángica, que constituye el sitio más frecuente de ataque agudo (podagra) (fig. 1). ⁽²⁾ Otras articulaciones afectadas pueden ser el torso medio, los dedos, las muñecas y los codos.



Fig. 1. Podagra

Los cristales de urato también se pueden depositar en todo el cuerpo, por ejemplo, en las vértebras, piel y tejidos blandos, que simulan otros estados de enfermedad. Es rara la afectación de la cadera y el hombro, pero extremadamente rara en la columna vertebral.

La poliartritis es más común en la gota no tratada o en mujeres posmenopáusicas.

Se pueden presentar síntomas generales con fiebre, malestar general y cefalea y en estos casos se maneja como una artritis séptica y se deben tomar precauciones extremas, porque la artritis séptica puede aparecer en una articulación con artritis gotosa. ⁽²⁾

Periodo intercrisis

Cuando los pacientes resuelven sus ataques con el tratamiento, entran en una fase de remisión.⁽²⁾ Este periodo se caracteriza por la ausencia de síntomas, que pueden interrumpirse abruptamente por nuevos ataques, si no se administra tratamiento adecuado para la hiperuricemia. Este periodo puede prolongarse después del primer ataque.

Gota tofácea crónica

La enfermedad no tratada progresa hacia la destrucción de las articulaciones con tofos palpables.

⁽²⁾Un tofo es una masa formada por grandes cantidades de cristales acumulados, que aparecen en la gota crónica no tratada, alrededor de las articulaciones, orejas, tejido celular subcutáneo en la piel (fig. 2).



Fig. 2. Gota tofácea crónica en las manos. Reproducido de Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old

disease in new perspective – A review. J Adv Res. 2017; 8(5): 495–511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512152/pdf/main.pdf>.

Macroscópicamente, los tofos contienen un material calcáreo blanco y pueden llevar a la destrucción y deformidad de las articulaciones. ⁽²⁾ Las erosiones óseas también pueden ocurrir a medida que los tofos crecen y se extienden hasta el hueso. Los tofos deben diferenciarse de otros nódulos como los nódulos reumatoideos, de Heberden y Bouchard de la osteoartritis y los lipomas, lo que es esencial para el diagnóstico diferencial, ya que los tofos presentan cristales de urato monosódico.

Las principales consecuencias clínicas de la gota son episodios recurrentes de artritis aguda dolorosa (ataques de gota), daño irreversible en las articulaciones periféricas, tofos subcutáneos, nefropatía por uratos y urolitiasis. ⁽⁸⁾

Complementarios

La gota suele diagnosticarse clínicamente basándose en la artritis monoarticular caracterizada por la hinchazón y el enrojecimiento, que generalmente involucra la primera articulación metatarsofalángica. Los criterios del ACR/EULAR, de 2015, son los más utilizados para el diagnóstico de gota. ⁽¹⁷⁾

El diagnóstico clínico de la gota se usa ampliamente, especialmente en los países en desarrollo, donde los recursos son limitados, aunque cuando se compara el diagnóstico clínico con el diagnóstico microscópico de los cristales tiene una baja sensibilidad y especificidad. ⁽²⁾

Hiperuricemia

El diagnóstico de gota basado en la hiperuricemia es un error frecuente entre no reumatólogos.

⁽²⁾ La hiperuricemia es generalmente asintomática y no es necesaria para el diagnóstico, aunque sea un rasgo característico de la enfermedad. Durante los ataques agudos, las concentraciones séricas de ácido úrico pueden caer a los valores normales, por lo que la hiperuricemia es un marcador débil de gota.

Microscopia del líquido sinovial

La microscopia del líquido articular se usa con menos frecuencia, principalmente en casos equívocos. En estas situaciones, el diagnóstico se establece mediante la aspiración con aguja de una articulación o tofos y la identificación de cristales de urato monosódico en forma de aguja, preferiblemente intracelular, con birrefringencia brillante negativa en la microscopía de luz polarizada compensada. Se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la artritis gotosa, aunque se dificulta encontrar los cristales en 5-48% de los casos, particularmente en quienes tienen bajo conteo de leucocitos en el líquido sinovial. ^(1,28)

El posterior análisis del líquido sinovial incluye el conteo de leucocitos, química, cultivo y sensibilidad.⁽²⁾ En la gota aguda el conteo de leucocitos puede exceder 50 000 células/mL en algunos casos, principalmente de polimorfonucleares.

La química revela concentraciones normales de glucosa, contrario a la artritis séptica, en la cual las bacterias consumen la glucosa y bajan sus concentraciones. ⁽²⁾

Debe tenerse mucho cuidado en excluir la artritis séptica, pues ambas pueden presentarse en la misma articulación, por lo que el teñido Gram y el cultivo son cruciales para el diagnóstico.

Ácido úrico en orina

El análisis del ácido úrico en orina de 24 h es útil para evaluar la etiología de la hiperuricemia en los pacientes con gota. ⁽²⁾

Un ácido úrico urinario > 800 mg/24 h indica un incremento en la síntesis de ácido úrico y, por tanto, un aumento de la excreción renal. Estos pacientes requieren fármacos que eviten la producción de ácido úrico como los inhibidores de la xantina oxidasa en vez de un agente uricosúrico.

Las pruebas de función renal también deben hacerse en estos pacientes, debido al alto riesgo de cálculos renales.

Radiografía convencional

Es el más ampliamente método usado en la práctica clínica; es barata, rápida y aceptable para los pacientes, pero en los estadios iniciales de la enfermedad no es muy útil. ⁽²⁾

Los cambios radiológicos observables requieren un mínimo de 10 años desde el primer ataque gotoso. Durante los estadios iniciales de la gota, son difíciles de detectar las lesiones sutiles precoces, como las erosiones pequeñas.

En la gota tofácea crónica los principales rasgos radiológicos son: nódulos densos de los tofos articulares o periarticulares, depósitos de urato monosódico en las partes cartilaginosas, espacio articular estrecho en la enfermedad avanzada, erosiones óseas características, osteopenia periarticular ausente y el hueso proliferante puede visualizarse como espículas irregulares y depósitos calcificados de urato monosódico que penetran en el hueso y se pueden confundir en casos severos con infartos óseos (fig. 3). ⁽²⁾



Fig. 3. Tofos gotosos, erosiones y subluxaciones de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de ambas manos. Reproducido de Rodríguez Linares JE, del Castillo Pasos MH. Gota en imágenes. Rev Cubana de Reumatolo. 2015;17(3). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/435>

Ultrasonido

Las principales indicaciones del ultrasonido (US) en las artritis inducidas por cristales son sinovitis

y derrame, diferenciación entre la sinovitis activa y la inactiva, estudio del cartílago, descripción de las erosiones y osteofitos, evaluación de tendones y en el diagnóstico diferencial con otras artritis. ⁽²⁾

En Ragab *et al.*⁽²⁾ se describen las características ultrasonográficas específicas y no específicas de la gota.

El depósito de cristales en las articulaciones se produce precozmente durante la hiperuricemia asintomática, lo que se ha demostrado con las nuevas tecnologías imagenológicas. Por ejemplo, un estudio ultrasonográfico de la primera articulación metatarsofalángica evidenció depósito de cristales en 36% de los pacientes con hiperuricemia asintomática, sin pruebas de sinovitis o erosión ósea. ⁽³⁰⁾

El uso de la ultrasonografía tiene un considerable potencial para el diagnóstico y monitoreo de la gota por su capacidad para detectar los depósitos de cristales de urato en las articulaciones, por ejemplo, en la superficie del cartílago visualizado como el signo del doble contorno y en los tejidos blandos, los tofos. ⁽³¹⁾ Además con la US se visualizan la sinovitis y la erosión ósea. Las definiciones de las lesiones elementales US en la gota se validaron y se incluyeron en los criterios de la ACR/EULAR en 2015. ^(31,32)

Tomografía computarizada convencional

La tomografía computarizada se caracteriza por una excelente resolución y elevado contraste, así es la mejor técnica para la evaluación y caracterización de las artropatías por cristales. ⁽²⁾ La tomografía no es útil en el diagnóstico de la gota aguda, porque no puede detectar inflamación, sinovitis, tenosinovitis y osteítis. Esta desventaja se compensa por su papel en la gota crónica, porque detecta mejor las erosiones que la resonancia magnética o la radiología convencional. Otras técnicas imagenológicas disponibles en la actualidad en los países desarrollados todavía no se utilizan en la práctica clínica de manera rutinaria.

Diagnóstico diferencial de la gota

El diagnóstico diferencial de artritis aguda incluye pseudogota, infección y traumatismo. La pseudogota o enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio puede simular la gota en la apariencia clínica y responder a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los hallazgos de los cristales de pirofosfato de calcio y las concentraciones séricas normales de ácido úrico en el análisis de líquido articular pueden diferenciar la pseudogota de la gota.

La artritis séptica puede presentarse sin fiebre o con un recuento elevado de glóbulos blancos; la artrocentesis es necesaria para distinguir esta condición de la gota aguda. La gota y la artritis séptica pueden ocurrir concomitantemente, pero es poco frecuente.

El traumatismo puede provocar un brote agudo de gota causado por el aumento de las concentraciones de urato sinovial. Es posible que sea necesario obtener imágenes para descartar una fractura en un paciente con síntomas parecidos a la gota después de un trauma articular.

Comorbilidades asociadas

La corrección de las comorbilidades asociadas y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como hiperlipidemia, hipertensión, hiperglucemia, obesidad y tabaquismo son una parte importante del manejo de la gota. Estos factores de riesgo componen el síndrome metabólico. ^(11,25)

La hipertensión es un factor de riesgo de hiperuricemia y gota. ⁽²⁾ El incremento de la presión arterial sistémica reduce la tasa de filtración glomerular, lo que origina menor flujo glomerular y reducción en la excreción de ácido úrico. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la hiperuricemia lleva a un incremento de la presión arterial y el ácido úrico es un factor de riesgo modificable para el desarrollo de la hipertensión arterial.

La diabetes mellitus también es un factor de riesgo para hiperuricemia y gota. La reducción de la fosforilación oxidativa incrementa las concentraciones de adenosina, lo que aumenta la síntesis de ácido úrico y reduce su excreción renal. ⁽²⁾

La prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con gota alcanza 62,8% comparado con

25,4% en pacientes sin gota. ⁽¹²⁾ La resistencia a la insulina se encuentra en 48,4%–76% de los pacientes gotosos, con un riesgo relativo de 1,34 para diabetes mellitus tipo 2, comparado con personas sin gota. ⁽¹²⁾

La prevalencia de enfermedad coronaria se estima en 25% de los pacientes con gota en el Reino Unido y 18% en los Estados Unidos. ⁽¹²⁾ Los hombres gotosos sin enfermedad coronaria tienen un riesgo relativo de 1,28 de mortalidad general y de 1,55 para coronariopatía fatal, en relación con los pacientes sin gota.

Según datos de *National Health and Nutrition Examination Survey* de 2007–08, el 74% de las personas con gota tuvieron hipertensión, 71% enfermedad renal crónica, 53% eran obesos, 26% tenían diabetes, 14% presentaron infarto miocárdico y 10% tenían antecedentes de enfermedad cerebrovascular. ⁽²¹⁾ Además, estudios prospectivos han demostrado que la gota incrementa el riesgo de muerte, principalmente por enfermedad cardiovascular, aunque la relación causal de la gota con estas comorbilidades es difícil de evaluar por las probables variables de confusión en los estudios observacionales. ⁽²¹⁾

Otras asociaciones de la gota son la apnea del sueño y la insuficiencia cardíaca. ⁽²⁵⁾

La gota se ha asociado a una reducción del riesgo de enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson, Alzheimer y la demencia. ⁽²¹⁾ Aunque la relación causa-efecto entre el urato y las enfermedades neurológicas no se ha establecido, parece que el urato extracelular tiene propiedades neuroprotectoras y antioxidantes.

Tratamiento de la crisis aguda

El incorrecto manejo médico lleva a la gota, considerada en la actualidad una enfermedad curable, a un estadio crónico. ⁽²⁷⁾ El otro problema frecuente es la baja adherencia de los pacientes a las terapias reductoras de ácido úrico sérico.

La gota aguda se puede tratar con medicamentos AINE, corticosteroides o colchicina. La colchicina oral y los AINE, son medicamentos de primera línea en la artritis gotosa aguda.

Para lograr una resolución rápida y completa de los síntomas, el tratamiento de la gota aguda debe comenzar dentro de las 24 horas posteriores al inicio de los síntomas.

La indometacina ha sido la opción preferida; sin embargo, no hay evidencia de que sea más efectivo que otros AINE. El ketorolaco intramuscular parece tener una efectividad similar. Los AINE orales pueden administrarse en la dosis máxima y continuarse durante 1–2 días después del alivio de los síntomas. Es preciso tener en cuenta los efectos adversos, como el sangramiento digestivo y el daño renal. ⁽¹⁰⁾

Los esteroides son una alternativa adecuada para los pacientes que no pueden tolerar los AINE o la colchicina. Los pacientes con diabetes mellitus pueden recibir esteroides a corto plazo con un control adecuado de la hiperglucemia. Cuando la gota es monoarticular, las inyecciones de corticosteroides intraarticulares son preferibles a los esteroides sistémicos, debido a más bajos efectos adversos. Este enfoque permite que el dolor desaparezca en menos de 48 h. Las erupciones de rebote son comunes después de la interrupción de la terapia con corticosteroides, por lo que una vez que se resuelvan los síntomas debe mantenerse el tratamiento 10 –14 días.

En el tratamiento del ataque agudo también se emplea la inmovilización (total, si se toca la muñeca) y se aplica hielo (10-15 minutos, 3 veces al día) en la articulación afectada. Un ensayo demostró mejoría clínica en pacientes con ataque agudo tratados con hielo y fármacos. ⁽³³⁾

La colchicina es otra opción de tratamiento para la gota aguda, como se demuestra en ensayos clínicos, ⁽³⁴⁾ aunque no tiene propiedades analgésicas y puede ser menos eficaz en el tratamiento de los brotes agudos, cuando se administra más allá de 72 a 96 h del inicio de los síntomas. Los efectos adversos comunes incluyen náuseas, vómitos y diarrea. Este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Se recomienda el uso de colchicina en el primer acceso, como prueba terapéutica, ya que el inicio de la gota es particularmente sensible a este medicamento. La colchicina puede curar todo el acceso en más del 90% de los pacientes, si se administra correctamente desde el primer día. Su administración debe adaptarse a los síntomas y a las especificaciones (reducción en los ancianos y la insuficiencia renal): 1 mg cada 2–4 h el primer día hasta una mejoría o de signos de

intolerancia digestiva, sin exceder 4 mg/día. En los días siguientes, la dosis de colchicina se reduce, según la evolución clínica. La duración del tratamiento se extiende en un promedio de 15 días.

Los síntomas gastrointestinales son comunes con la colchicina: diarreas, náuseas y vómitos. ⁽²⁾ La principal desventaja de la colchicina es la irritación intestinal, que a menudo origina diarreas cuya aparición es de 12 a 48 h después del inicio del tratamiento y muchas veces coincide con la mejora de la inflamación.

En ocasiones, la diarrea es tan intensa que causa deshidratación en los ancianos. Otras reacciones de toxicidad son la neutropenia y el fallo multiorgánico, que pueden ser letales.

La insuficiencia renal reduce la excreción de colchicina, por lo que en los pacientes con enfermedad moderada se reducen las dosis y en los pacientes con enfermedad avanzada está contraindicada.⁽²⁾ Las dosis también se disminuyen en pacientes con insuficiencia hepática, porque el fármaco se elimina principalmente por el sistema hepatobiliar.

Tratamientos hipourémicos a largo plazo

La reducción de los niveles de ácido úrico es clave para evitar los brotes de gota. El alopurinol y el febuxostat son medicamentos de primera línea para la prevención de la gota recurrente, y la colchicina y el probenecid se reservan para pacientes que no pueden tolerar los agentes de primera línea o en los que estos agentes son ineficaces. Los pacientes que reciben medicamentos reductores de urato deben ser tratados simultáneamente con medicamentos AINE, colchicina o esteroides en dosis bajas para prevenir los brotes.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses después de que los niveles de ácido úrico caigan por debajo del nivel objetivo en las personas sin tofos, y durante seis meses en las personas con antecedentes de tofos. El uso de diuréticos tiacídicos y de asa puede aumentar los niveles de ácido úrico, mientras que el uso del bloqueador del receptor de angiotensina, losartán, aumenta la excreción urinaria de ácido úrico.

Prevención

El papel de los factores genéticos en la aparición de la gota parecen importantes, cuyo conocimiento abre futuras alternativas terapéuticas a la medicina personalizada y es probable que en el futuro se diseñen y evalúen nuevos fármacos más efectivos, con menos reacciones adversas que los actualmente disponibles. ⁽³⁵⁾

Como parte de la prevención, se debe iniciar la terapia de reducción de urato en suero para prevenir las recurrencias en personas con antecedentes de gota.

Además de eso, deben considerarse aquellas que tengan al menos dos o uno brotes por año, en personas con enfermedad renal crónica en estadio 2 o más, los que presentan tofos o tienen antecedentes de nefrolitiasis.

El urato sérico debe reducirse $< 5 - 6$ mg/dL ($297 - 357$ μ mol/L), dependiendo de la carga cristalina y tofácea. Los niveles normales de urato sérico no excluyen el diagnóstico de gota. Deben ser monitoreados periódicamente para evaluar la terapia preventiva en pacientes con gota recurrente y antecedentes de hiperuricemia.

La terapia de reducción de urato debe continuarse durante 3–6 meses después de un brote, si no hay síntomas en curso. La terapia debe continuar indefinidamente, si hay signos o síntomas en curso, por ejemplo, cuando se encuentran tofos al realizar el examen físico.

El alopurinol, inhibidor de la xantina oxidasa, es un agente de primera línea para prevenir la gota recurrente. ⁽²⁷⁾ En pacientes con gota y enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca congestiva tiene el beneficio adicional de prevenir la progresión de la enfermedad crónica.

La dosis máxima es 800–900 mg/día (*Food Drugs Administration*, 2003). ⁽²⁷⁾ La dosis habitual en la práctica clínica es 300 mg/día, pero en algunos ensayos clínicos parece insuficiente.

En un estudio solo el 53% de los pacientes gotosos redujeron su urato sérico < 6 mg/dL ($0,36$ mmol/L) con 300 mg/día, pero cuando se incrementó a 450–600 mg/día, los pacientes alcanzaron su objetivo. ⁽²⁷⁾

En otro estudio, las concentraciones de ácido úrico por debajo de 0,36 mmol/L se alcanzaron en el 26% de los pacientes tratados con 300 mg/día y el 78% alcanzó los niveles objetivo con 600 mg/día. ⁽²⁷⁾

El febuxostat es un inhibidor de la xantina oxidasa y aunque es superior a 300 mg de alopurinol en la reducción de los niveles séricos de ácido úrico, no es más eficaz para reducir la frecuencia de los brotes de gota. Este medicamento se considera un agente de primera línea para prevenir la gota recurrente, pero es considerablemente más costoso que el alopurinol. Está disponible en tabletas de 40 y 80 mg en Estados Unidos y 80 y 120 mg en Europa. ⁽²⁾ Dosis máxima de 80 y 120 mg, aprobadas en Estados Unidos y Europa, respectivamente.

Por su metabolismo hepático y renal, el fármaco no requiere reducción de dosis en pacientes con moderada insuficiencia renal. ⁽²⁾ Por su inhibición de la xantina oxidasa no debe prescribirse conjuntamente con azatioprina o 6-mercaptopurina.

La colchicina previene los brotes de gota en una dosis de 0,6 – 1,2 mg por día. ⁽³⁶⁾ La dosis debe ajustarse en pacientes con enfermedad renal crónica y cuando se usa con inhibidores del citocromo P450 3A4 o de la P-glicoproteína.

Los efectos adversos a largo plazo de la colchicina incluyen la neuromiopatía axonal reversible (< 1%). Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar colchicina e informen a su médico si experimentan dolor o debilidad en las piernas. El tratamiento debe interrumpirse si hay síntomas de daño nervioso o muscular. El riesgo de rabdomiolisis es raro, pero aumenta cuando la colchicina se usa concomitantemente con estatinas o claritromicina, especialmente en adultos mayores o en aquellos con enfermedad renal crónica; por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia.

El probenecid aumenta la excreción urinaria de ácido úrico y se usa típicamente como tratamiento de segunda línea, debido a sus numerosas interacciones farmacológicas. De particular preocupación, el probenecid aumenta los niveles en sangre de metotrexato y

ketorolaco, lo que puede resultar en una toxicidad grave. El probenecid puede usarse en combinación con alopurinol o febuxostat, cuando el medicamento no disminuye el objetivo del ácido úrico sérico. La nefrolitiasis es un efecto adverso frecuente, evitable con una ingesta alta de líquidos y la alcalinización de la orina con citrato de potasio.

La pegloticasa es una uricasa, enzima que convierte al ácido úrico en alantoína, el cual es más soluble que el ácido úrico y de más fácil eliminación.⁽²⁰⁾ Es un agente de tercera línea y está indicado para el tratamiento de la gota refractaria. Generalmente es administrado por un reumatólogo y se indica cada dos semanas endovenosas durante 6 meses; una vez completado el esquema de tratamiento, los pacientes pueden volver al tratamiento estándar.

El tratamiento efectivo de la gota implica llevar al urato sérico a su diana.⁽¹⁰⁾ La EULAR y ACR recomiendan reducir el urato < 0,36 mmol/L para la gota no tofácea y < 0,30 mmol/L para la gota tofácea. La *British Society for Rheumatology* sugiere < 0,30 mmol/L para todos los pacientes con gota. Estos objetivos de disminución del urato, aunque diferentes, están por debajo del punto de cristalización del urato a temperatura ambiente y en el caso de los pacientes con tofos permiten que se disuelvan los cristales.

Lesinurad es un nuevo agente uricusúrico, disponible en dosis diarias de 200 mg.⁽¹⁰⁾ La dosis de 400 mg se ha probado en ensayos clínicos, pero por sus efectos adversos renales no se ha aprobado en Estados Unidos. Se recomienda que se tome con un inhibidor de xantina oxidasa para disminuir sus eventos adversos renales.

Se dispone de tabletas combinadas con 200 mg de lesinurad y 300 mg de alopurinol. Parece que el lesinurad presenta menos interacciones medicamentosas que el probenecid.

Educación del paciente

La educación del paciente es clave en el éxito del tratamiento de la gota.⁽²⁾ Una mala comprensión del tratamiento por parte del paciente es una razón para el fracaso. Para evitar

esto, se debe explicar con claridad al paciente la causa de la gota, su capacidad de curación por la disolución de los depósitos cristalinos, la diferencia entre los medicamentos reductores de urato, el acceso agudo al inicio del tratamiento hipourémico, la forma de prevenir y tratar estos accesos y los riesgos de recaída inherentes a la interrupción del tratamiento hipouricémico. Las medidas higiénicas y dietéticas que pueden ayudar a controlar la gota y los factores de riesgo cardiovascular deben completar estas explicaciones. ⁽³⁷⁾

Es importante que se tengan en cuenta premisas generales de esta enfermedad, como que la gota sigue siendo la única enfermedad reumática que puede curarse en la gran mayoría de los casos con un tratamiento médico adecuado. La gota resistente es principalmente debida a que el paciente no cumple el tratamiento. También puede ser el resultado de la ingesta de alcohol no controlado o quizá que los médicos no dominan todas las peculiaridades del tratamiento y la forma de manejar la enfermedad.

La atención médica no debe limitarse a la indicación de un solo medicamento, sino debe basarse en el correcto manejo de las enfermedades metabólicas asociadas y en la educación del paciente. En la actualidad se están evaluando nuevos métodos de detección de la enfermedad, entre los cuales la ecografía podría convertirse en un examen de rutina en el enfoque diagnóstico de los pacientes con gota, lo que facilitará que se realicen diagnósticos más certeros y oportunos. ⁽³⁸⁾

Durante años la dieta se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de la gota.

⁽³⁹⁾ El consumo de alimentos ricos en purina, como carnes rojas, mariscos, bebidas alcohólicas, bebidas azucaradas, frutas dulces y zumos de frutas y los tomates se han asociado con un aumento del urato sérico. ^(39,40,41) La pérdida de peso, las legumbres, verduras, lácteos desnatados, café, vitamina C y cerezas se consideran factores protectores contra la gota.

Ciertas dietas como *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) y la dieta mediterránea reducen el urato sérico y el riesgo de gota. ⁽³⁹⁾

EULAR y ACR recomiendan la pérdida de peso en los pacientes obesos, evitar la cerveza y las

gaseosas, la restricción de carne y alimentos marinos, el incremento de lácteos y realizar actividad física. ⁽²⁾ Estudios controlados pequeños y a corto plazo demuestran que la leche disminuye la uricemia, pero la reducción de peso asociada a restricción moderada de calorías y carbohidratos y el incremento proporcional de la ingesta de proteínas y grasas insaturadas disminuyen el urato sérico y las concentraciones de lipoproteínas.

Una revisión sistemática sobre recomendaciones nutricionales en la gota encontró que la mayoría de las guías recomienda evitar el consumo de alcohol, la pérdida de peso y la disminución de la ingestión de fructosa, aunque los autores consideran que estas recomendaciones nutricionales tienen tasas de calidad de moderadas a muy bajas. ⁽⁴²⁾

Conclusiones

La gota es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito de cristales de urato monosódico en diversos tejidos, incluyendo las articulaciones. A pesar de que la hiperuricemia es el principal defecto patogénico de la gota, muchas personas con elevado ácido úrico en suero no presentan gota, por lo que otros factores como la predisposición genética y los estilos de vida intervienen en su patogenia.

La gota se diagnostica principalmente por la identificación de los cristales patognomónicos de urato monosódico en el líquido sinovial o en los tofos. Su presentación inicial es una inflamación aguda de una articulación que resuelve rápidamente con AINE o colchicina. Los cálculos renales y los tofos son presentaciones tardías.

El objetivo básico del tratamiento es reducir las concentraciones de ácido úrico en sangre con modificaciones dietéticas y medicamentos, lo que disuelve los cristales y previene futuros ataques de gota.

La prevención de la gota se logra con cambios en los estilos de vida y fármacos; aquí desempeña

un papel importante la educación del paciente sobre su enfermedad.

Referencias Bibliográficas

1. Velasco Bustamante JA, Velasco Bustamante DL, Baquero Vallejo GA, Gomez Valverde JL, Villacres Pinza MA, Jinez Coca KA. Monoartritis aguda. Urgencia en la atención reumatológica. Rev Cubana Reumatol. 2019 [citado 02/10/ 2019]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/728>
2. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – A review. J Adv Res. 2017[citado 02/10/ 2019]; 8(5): 495–511. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512152/pdf/main.pdf>
3. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hiperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum 2011[citado 02/10/ 2019]; 63(10):3136–3141. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.30520>
4. Bardin T, Bouee S, Clerson P, Chales G, Doherty M, Flipo RM, *et al.* Prevalence of Gout in the Adult Population of France. Arthritis Care Res. 2016[citado 02/10/ 2019]; 68 (2): 261–266. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/acr.22660>
5. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. Ann Rheum Dis. 2015[citado 02/10/ 2019]; 74(4):661–667. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/74/4/661.full.pdf>

6. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, *et al.* Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis.* 2008[citado 02/10/ 2019]; 67(7):960–966.

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/67/7/960.full.pdf>

7. Winnard D, Wright C, Jackson G, Gow P, Kerr A, McLachlan A, *et al.* Gout, diabetes and cardiovascular disease in the Aotearoa New Zealand adult population: co-prevalence and implications for clinical practice. *N Z Med J.* 2012[citado 02/10/ 2019]; 126(1368):53–64. Disponible en:

<https://www.nzma.org.nz/journal/read-the-journal/all-issues/2010-2019/2013/vol-126-no-1368/article-winnard>

8. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Zhang W, *et al.* Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2015[citado 02/10/ 2019]; 17: 13.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4342824/?report=reader>

9. Usenbo A, Kramer V, Young T, Musekiwa A. Prevalence of Arthritis in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015[citado 02/10/ 2019]; 10(8): 133858.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4524637/pdf/pone.0133858.pdf>

10. Robinson PC. Gout - An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management.

Maturitas. 2018[citado 2 oct 2019]; 118:67-73. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378512218305371>

11. Vizcaino Luna Y, Bermúdez Marrero WM, Bermúdez Marrero WA, Egües Mesa JL, Cárdenas Domínguez T, Prendes García E. Gout Arthritis. Ten years of follow up. *Rev Cubana Reumatol.* 2019 [citado 02/10/ 2019];21(3). Disponible en:

<http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/717>

12. Beyl RN Jr, Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med.* 2016[citado

02/10/ 2019]; 129(11):1153-1158. Disponible en: [https://www.amimed.com/article/S0002-9343\(16\)30723-9/pdf](https://www.amimed.com/article/S0002-9343(16)30723-9/pdf)

13. Schlienger JL. L'histoire des tourments de la podagre (goutte). Médec Malad Métabol. 2014[citado 02/10/ 2019]; 8(2):230-234. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(14\)70747-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(14)70747-3)

14. Aurélien M, Boursier A, Brazier M, Fardellone P. Traitement de la goutte. En: Pharmacie Clinique et Thérapeutique. 5^{Ta} ed. Francia: Elsevier Masson SAS; 2018[citado 02/10/ 2019];[13p]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75077-9.00020-7>

15. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, Neogi T, Johnson SR, Miller A, *et al.* Distinctions between diagnostic and classification criteria? Arthritis Care Res (Hoboken).2015[citado 02/10/ 2019]; 67(7):891–897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4482786/pdf/nihms692971.pdf>

16. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yu TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum. 1977[citado 02/10/ 2019]; 20(3):895–900. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/art.1780200320>

17. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, *et al.* 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2015[citado 02/10/ 2019];74(10):1789-1798. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/74/10/1789.long>

18. Pascual E, Sivera F, Andrés M. Synovial fluid analysis for crystals. Curr Opin Rheumatol. 2011[citado 02/10/ 2019]; 23 (2):161-9. Disponible en: https://journals.lww.com/co-rheumatology/Abstract/2011/03000/Synovial_fluid_analysis_for_crystals.7.aspx

19. Lioté F, Bardin T. Traitement de la goutte. *Revue du Rhumatisme*. 2007[citado 02/10/ 2019]; 74(2007): 160–167. Disponible en: <http://www.rumatologie.asso.fr/05-bibliotheque/publications/pub-74-160-167.asp>
20. Vargas Santos AB, Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017[citado 02/10/ 2019]; 70(3):422-439. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28456346>
21. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016[citado 02/10/ 2019]; 388(10055): 2039–2052. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
22. Roman YM. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Perspectives on the Epidemiology of Gout and Hyperuricemia. *Hawaii J Med Public Health*. 2019[citado 02/10/ 2019]; 78(2):71-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6369891>
23. Chen J, Wu M, Yang J, Wang J, Qiao Y, Li X. The Immunological Basis in the Pathogenesis of Gout. *Iran J Immunol*. 2017[citado 02/10/ 2019];14(2):90-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28630380>
24. Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Khan TA, Leiter LA, *et al*. Fructose intake and risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2016[citado 02/10/ 2019];6(10):013191. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/6/10/e013191.full.pdf>
25. Singh JA. Gout and comorbidity: a nominal group study of people with gout. *Arthritis Res Ther*. 2017[citado 02/10/ 2019];19(1):204. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1416-8>

26. Rubio Pampín MM, Martínez Larrarte JP. Histopatología de la membrana sinovial en la artritis gotosa. Rev Cubana Reumatol. 2015 [citado 02/10/ 2019];17(2). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/411>

27. Bernal JA, Quilis N, Andrés M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. Ther Adv Chronic Dis. 2016[citado 02/10/ 2019];7(2):135-144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772341>

28. Lu S, Zhang Q, Zhou Y. Serum/Synovial Fluid Urate Ratio as an Indicator for Distinguishing Gouty Arthritis From Other Arthritides. Arch Rheumatol. 2018[citado 15/02/ 2019]; 34(2):220-224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719586/pdf/ArchRheumatol-34-220.pdf>

29. Rodríguez Linares JE, del Castillo Pasos MH. Gota en imágenes. Rev Cubana Reumatol. 2015 [citado 08/11/ 2019];17(3). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/435>

30. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? BMC Med. 2017[citado 02/10/ 2019]; 15(1):158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5561591>

31. Christiansen SN, Østergaard M, Terslev L. Ultrasonography in gout: utility in diagnosis and monitoring. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 Suppl 114(5):61-67.

32. Bongartz T, Glazebrook KN, Kavros SJ, Murthy NS, Merry SP, Franz WB 3rd, *et al*. Dual-energy CT for the diagnosis of gout: an accuracy and diagnostic yield study. Ann Rheum Dis. 2015[citado 02/10/ 2019]; 74(6):1072-1077. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4431329>

33. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, *et al*. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. J Rheumatol. 2002[citado 02/10/ 2019]; 29 (2):331–334.

<http://www.irheum.org/content/29/2/331>

34. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010[citado 02/10/ 2019]; 62(2):1060-1068. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/art.27327>

35. Dalbeth N, Stamp LK, Merriman TR. The genetics of gout: towards personalised medicine? *BMC Med.* 2017[citado 02/10/2019];15(1):108. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452604>

36. Noss MR, Aron Saguil A. Gout: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2017[citado 02/10/2019];96(10):668-670. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2017/1115/p668.html>

37. Reach G. L'observance dans la goutte. *Revue du Rhumati.* 2011[citado 02/10/ 2019]; 78(4): 319-323. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2010.11.003>

38. Rodríguez Graña T, Peña González M, Gómez Trujillo N, Santisteban Lozano Y, Hernández Tamayo M. Estrés oxidativo: genética, dieta y desarrollo de enfermedades. *CCM.* 2015[citado 02/10/ 2019]; 19(4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2151>

39. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, Merriman TR. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ.* 2018[citado 02/10/ 2019]; 363:k3951. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6174725>

40. Álvarez Lario B, Alonso Valdivielso JL. Hiperuricemia y gota: el papel de la dieta. *Nutr Hosp.* 2014[citado 02/10/ 2019]; 29(4):760-770. Disponible en: www.aulamedica.es/nh/pdf/7196.pdf

41. Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. Am Fam Physician. 2014[citado 02/10/ 2019]; 90(12):831-836. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/25591183>

42. Nielsen SM, Zobbe K, Kristensen LE, Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. Autoimmun Rev. 2018[citado 06/06/2019];17(11):1090-1096. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156899721830209X>



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[No Comercial 4.0 Internacional.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)