Definiciones

Hiperuricemia: *e*s una alteración bioquímica fundamental desde el punto de vista patogénico, sobre la cual varias influencias etiológicas predisponen al desarrollo de gota. Se considera que existe hiperuricemia en varones con valores de ácido úrico > 7 mg/dl (0.42 mmol/L) o en mujeres con niveles > 6 mg/dl (0.36 mmol/L). Los individuos con uricemia de entre 7 y 8 mg/dl tienen una incidencia de gota acumulada a 5 años, comparada con una incidencia de 22% en aquellos con uricemia > 9 mg/dl.

Gota: enfermedad metabólica caracterizada inicialmente por episodios recurrentes de artritis aguda, que, sin terapéutica adecuada, resulta en artritis tofácea crónica.

Epidemiologia

Afecta al 1% de la población occidental con una relación hombre/mujer de aproximadamente 7:1 a 9:1. Varios estudios sugieren que su frecuencia está aumentando a nivel mundial, probablemente debido a cambios en el hábito alimentario, el aumento de la expectativa de vida, la mayor prevalencia de síndrome metabólico y el incremento del número de receptores de trasplante de órganos.

Se considera que la artritis gotosa es la enfermedad articular inflamatoria más frecuente en hombres mayores de 40 años. La incidencia aumenta con la edad: 8% en aquellos entre 70 a 79 años, en comparación con sólo un 1.7% en menores de 50 años. Este incremento puede atribuirse al aumento de la incidencia de gota en mujeres luego de la menopausia (desde menos del 1.5% en menores de 50 años a un 5% en las mujeres mayores de 70 años).

Etiopatogenia

El 90% de los casos de hiperuricemia se atribuyen a hipoexcreción. Si bien la hiperuricemia es el factor principal para el desarrollo de la gota, existen factores predictivos que parecen contribuir de manera aditiva, tales como:

- Hipertensión arterial
- Uso de diuréticos de asa y tiazídicos
- Alcohol
- Resistencia a la insulina

	Sobreproducción	Disminución de la excreción
Primaria	Idiopática Déficit de HGPRT Actividad de la PRPRS	Idiopática
Secundaria	Hemólisis Enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas Neoplasias Psoriasis Enfermedad de Paget	Insuficiencia renal Hipertensión arterial Drogas (alcohol, diuréticos, etambutol, ciclosporina, aspirina)
HGPRT: ; PRPRS:		

Normalmente, el urato filtrado es reabsorbido, luego secretado y por último sufre una reabsorción posterior a su secreción en el túbulo contorneado proximal con un 10% de excreción final en orina. El transportador URAT1 ha sido identificado como un transportador ***principal*** de acido úrico desde el lumen al interior de la célula tubular proximal, donde se intercambia por monocarboxilatos. Existen además otros transportadores que son inhibidos por los tradicionales uricosúricos.

Clínica

El **ataque agudo** se caracteriza por artritis dolorosa de comienzo súbito, nocturno, de preferencia por la 1ra articulación metatarsofalángica (podagra), acompañada con signos de inflamación (calor, edema y rubor articular y periarticular). Al inicio generalmente se autolimita sin tratamiento. Los *precipitantes comunes de un ataque agudo son:*

- Infección
- Hemorragia
- Fármacos
- Estrés físico o psíquico
- Contrastes intravenosos
- Fluctuaciones rápidas de la uricemia (trauma, cirugía, quimioterapia, actividad de psoriasis, diuréticos, inicio o discontinuación de alopurinol).

La evolución natural es hacia la **gota tofácea crónica**. Los lugares más comunes de localización de los tofos son

- Pabellón auricular (hélix, antihélix)
- Codos, manos (gota poliarticular).
- Superficie extensora de tendones y ligamentos
- Visceral (nefropatía)

Radiología

En los primeros ataques, la radiología muestra alteraciones en partes blandas. La aparición de erosiones y quistes dependen de la cronicidad. La presencia de erosiones yuxtarticulares bien definidas con márgenes escleróticos (*hooke*), la indemnidad del espacio articular y la escasa osteopenia localizada deben hacer sospechar el diagnóstico de gota.

Tabla 1. *Características entre gota del adulto y anciano.*

	Adulto	**Anciano**
Comienzo	Agudo	Insidioso
Género predominante	Hombres	Mujeres
Afección	Monoarticular	Poliarticular
Tofos al inicio	Raros	Comunes
Enf. asociadas como HTA, DM, obesidad, IRC	-/+	++/+++
Uso de diuréticos o ASA	-/+	++/+++
Curso	Periodo intercrítico	Tendencia cronicidad
Hallazgos radiológicos	Normal, edema de tejidos blandos	Erosiones, tofos

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia renal crónica; ASA: ácido acetilsalicílico.

Diagnóstico

- Historia clínica: antecedentes familiares (hiperuricemia, gota, litiasis renal) y personales (gota previa, litiasis renal, hipertensión, diabetes tipo 2, cardiopatía isquémica, dislipidemia).
- Examen físico general y reumatológica, con especial atención a la 1ra articulación metatarsofalángica, tobillo y rodilla. Se buscan tofos. Se calcula el índice de masa corporal.
- Laboratorio:
    - Uricemia: hasta en un 40% de pacientes es normal o incluso los niveles son bajos durante el ataque agudo. Para confirmar la hiperuricemia, se debe repetir el análisis 3 semanas más tarde.
    - Hemograma completo para excluir enfermedades mieloproliferativas.
    - Función renal (*clearence* de creatinina de 24 h)
    - Uricosuria de 24 h:
        - Normal: < 800 mg
        - Sospechosos: 800 a 1000 mg
        - Hiperproductores: > 1000 mg

Aunque el **diagnóstico definitivo de la artritis gotosa se realiza por la identificación de cristales de urato monosódico en el líquido sinovia**l, en la práctica no suele hacerse punción y se utilizan los criterios del *American College of Rheumatology* (Wallace SL, 1977) de los que se deben cumplir 6 ó más para diagnosticar gota:

- Tumefacción asimétrica radiográfica de una articulación
- Podagra (dolor o tumefacción de la 1ra articulación metatarsofalángica)
- Hiperuricemia
- Inflamación máxima alcanzada dentro de las 24 h
- Monoartritis aguda
- Más de un episodio de artritis aguda
- Enrojecimiento articular
- Quistes subcorticales no erosivos en la radiología
- Sospecha de tofos
- Cultivo negativo del líquido sinovial obtenido en una crisis aguda
- Evento agudo unilateral en la 1ra articulación metatarsofalángica
- Evento agudo unilateral en una articulación del tarso

Dentro de las primeras 24 hs del ataque agudo pueden no hallarse cristales en el líquido sinovial. El hallazgo de cristales intraleucocitarios (birrefringencia positiva con polarización negativa en forma de agujas) durante un ataque agudo confirma el diagnóstico.

Tratamiento

Medidas No Farmacológicas

- En caso de sobrepeso, restringir la ingesta calórica y evitar las dietas de alto contenido proteico.
- Evitar el alcohol, especialmente cerveza (el vino se tolera mejor) y bebidas de alta graduación.
- Dieta baja en purinas, especialmente carne y pescado; las purinas de origen vegetal no son perjudiciales.
- Ingesta hídrica elevada (2 L/día) y uso de lácteos de bajo contenido en grasa por el probable efecto protector de la caseína y lactoalbúmina.
- Valorar la existencia de fármacos que elevan la uricemia y la posibilidad de retirarlos. Si el paciente toma diuréticos, debe buscarse un fármaco alternativo (se recomiendan los antagonistas del receptor de angiotensina II, como el losartán), excepto cuando no es posible su suspensión (insuficiencia cardiaca).
- La aspirina a dosis bajas (75-150 mg/día) tiene un efecto pequeño sobre la uricemia, por lo que podría mantenerse si fuera necesaria la profilaxis cardiovascular. Se debe evitar la dosis analgésica.
- Valorar y tratar procesos asociados si los hubiera (hipertensión, dislipidemia [fenofibrato], enfermedad vascular, sobrepeso, psoriasis).

Tratamiento Farmacológico del Evento Agudo

- Medidas físicas crioterapia y reposo
- Antiinflamatorios no esteroides (AINE)
- Colchicina
- Corticoides
- No iniciar terapia hipouricemiante ni suspenderla

*La **colchicina*** ha sido usada en forma empírica por muchos años, pero recién fue aprobada por FDA para el tratamiento de gota en 2009. En el estudio aleatorizado de Terkeltaub y colaboradores se compararon altas dosis de colchicina (1.2 mg iniciales, seguidos de 0.6 mg/h durante 6 h) contra bajas dosis (1.2 mg iniciales, seguidos por una dosis adicional de 0.6 mg a la hora) en el ataque agudo sólo en las primeras 24 h. Este régimen demostró similar eficacia con menores eventos gastrointestinales.

En relación con los ***AINE,*** no existen estudios comparativos directos contra la colchicina en términos de su eficacia en la gota. Los mayormente utilizados y descriptos son el naproxeno (500 mg cada 12 h) y la indometacina (75 mg cada 12 h).

Terapia Hipouricemiante en Gota Intercrítica

- Profilaxis en pacientes con discrasias sanguíneas o que reciben quimioterapia o cistostáticos.
- Presencia de tofos
- Nefrolitiasis por ácido úrico
- Ataques repetidos de gota sin normalización de la uricemia con medidas generales.

Si decide el tratamiento con hipouricemiantes, se realiza luego de 4 a 6 semanas de la crisis aguda, bajo profilaxis con 0,5 mg/día de colchicina.

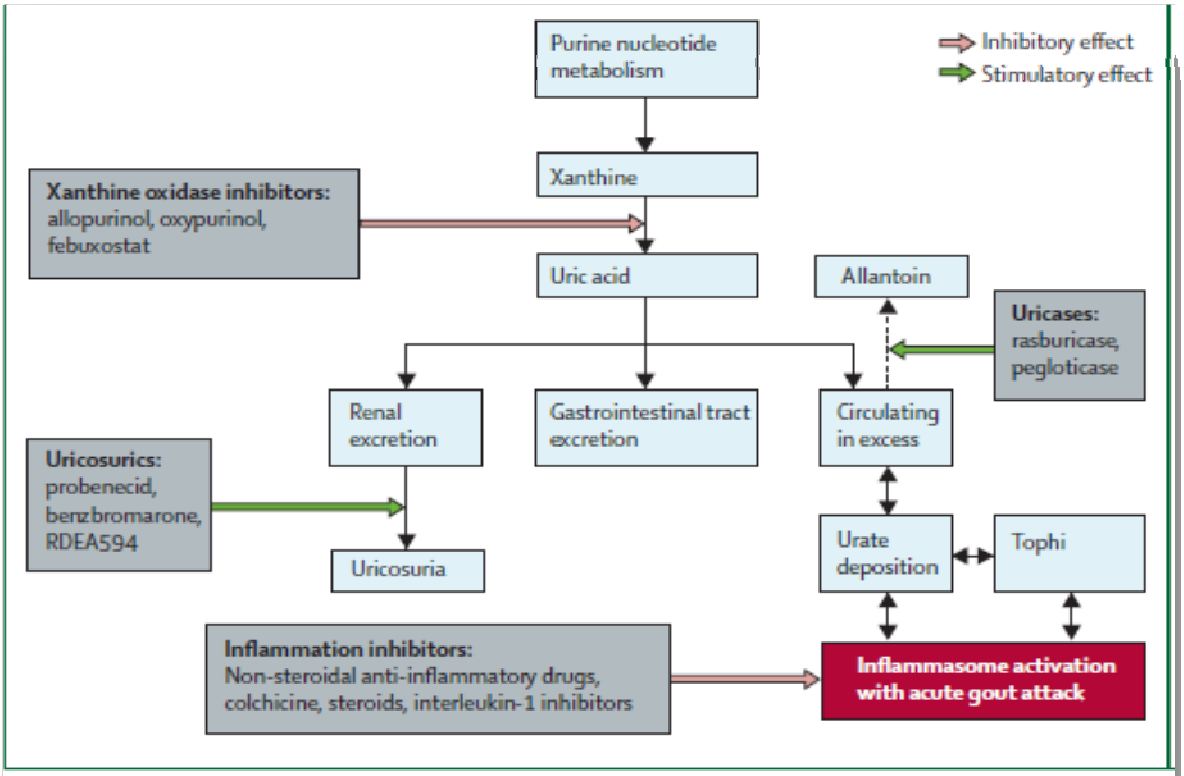

Figure 1: Targets for intervention in the treatment and prophylaxis of gout

Alopurinol

- Inhibidor no selectivo de la xantinooxidasa, como su metabolito (oxipurinol).
- Dosis inicial: 100 a 300 mg/día; puede aumentarse hasta un máximo de 800 mg/día. Se ajusta en caso de insuficiencia renal.
- No utilizar en ataques agudos de gota.
- Posibles efectos adversos:
    - **Sindrome de hipersensibilidad (0.1%):** *rash* maculopapular, fiebre, leucocitosis, urticaria, eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson, falla renal, falla hepática. La mortalidad es del 25% por compromiso hepático. Los factores de riesgo incluyen la insuficiencia renal crónica, el uso de diuréticos tiazídicos y el momento de inicio de la terapia.
    - **Vasculitis y respuesta tisular:** se presentan como hepatitis, nefritis intersticial y, rara vez, epilepsia.

  - **Otros:** depresión de medula ósea, mareos, cefaleas, parestesias, neuritis y epistaxis.
  - **Gastrointestinales:** diarrea, náusea, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de transaminasas
  - **Metabólicas y nutricionales:** ataques agudos de gota.
- Contraindicaciones: menores de 18 años; uso de azatioprina, 6-mercaptopurina y teofilina.
- Interacciones: ***acenocumarol*** (prolongando efecto anticoagulante), hipoglucemiantes orales, diuréticos de asa o tiazídicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, penicilinas (potenciación de alergia cutánea leve)

Febuxostat

- Es un inhibidor selectivo de la xantinooxidasa, aprobado en 2009 por la FDA en una dosis de 40 a 80 mg/día.
- Indicado para pacientes con contraindicación o fracaso del alopurinol o la terapia uricosúrica, o en caso de nefrolitiasis por acido úrico.
- Metabolismo hepático por conjugación y oxidación (citocromo P450). Eliminación hepática y renal.
- Contraindicaciones: menores de 18 años, uso de ciertos fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, teofilina), insuficiencia renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min).
- No se requiere ajuste de dosis con el uso de colchicina, warfarina o hidroclorotiazida.
- Eventos adversos: alteración de transaminasas, elevación de tirotrofina (TSH), eventos cardiovasculares (se observó en los estudios una mayor frecuencia, pero no se pudo establecer su relación causal con febuxostat).

Uricosúricos (benzbromarona, probenecid)

- Aumentan la eliminación de ácido úrico. No se comercializan en el país
- Deben identificarse los pacientes hiperproductores de ácido úrico, ya que en estos casos puede precipitarse nefrolitiasis.
- Se indican como fármacos de segunda línea en sujetos sin nefrolitiasis, menores de 60 años, con *clearance* de creatinina > 30 ml/min, que puedan ingerir al menos 2 litros de agua al día y con uricosuria < 600 mg/día.
- Benzbromarona: dosis de inicio de 40 a 80 mg/día en una sola toma. Dosis de mantenimiento de 100 mg/día. Es hepatotóxica.
- Probenecid: dosis de inicio de 250 mg/día. Se incrementa a 500 mg en forma mensual, hasta 2 a 3 g/dia.

Petoglicasa

La uricasa es una enzima ausente en el ser humano. En otras especies, la uricasa convierte el urato en alantoína, una molécula 5 a 10 veces más soluble y con más rápida eliminación.

La uricasa recombinante mediante ingeniería genética a partir de *Aspergillus flavus* (rasburicasa) fue aprobada por la FDA en 2002 para el tratamiento del síndrome de lisis tumoral en niños. Tiene desventajas (corta vida media, inmunogenicidad) que motivaron la creación de la pegloticasa (uricasa porcina recombinante pegilada). Este producto fue aprobado por la FDA en 2010 para el tratamiento de la gota crónica refractaria a la terapia convencional.

En estudios actuales de fase III en pacientes con gota se ha descrito:

- Prevalencia de 25% en el desarrollo de autoanticuerpos con reacciones durante la infusión.
- Frecuencia de anafilaxia de 7.3% a las 2 semanas, y de 3.9% a las 4 semanas
- Brotes de gota frecuentes y graves
- Todas estas reacciones fueron bajo tratamiento con glucocorticoides (60 mg de metilprednisolona), por lo que se infiere que la droga no estaría indicada en pacientes con diabetes o glaucoma. No estaría indicada en pacientes con deficiencia de 6-glucosa-fosfatodeshidrogenasa, ya que puede inducir hemólisis.

Bibliografía

1- Becker MA, Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005
2- Aaron T. Eggebeen. Gout: An Update. Am Fam Physician 2007
3- Schlesinger N. Colchicina para gota aguda. Biblioteca Cochrane Plus 2008
4- Saima Chohan. Safety and Efficacy of Febuxostat in Subjects with Gout and Severe Allopurinol Adverse Reactions, J. Rheumatol 2011
5- Michelle A Fravel. Management of Gout in the Older Adult. Am J Geriatr Pharmacother.2011
6- Christopher M. Burns. Gout Therapeutics: new drugs for an old disease. Lancet 2011
7- Tuhina Neogi. Gout. N Engl J Med 2011