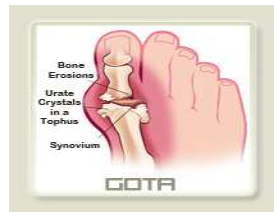


**Definiciones**

- Hiperuricemia: es una alteración bioquímica fundamental desde el punto de vista patogénico, sobre la cual varias influencias etiológicas predisponen a la gota. Se considera que existe hiperuricemia con valores de ácido úrico mayores a 7 mg/dl (0.42 mmol/l) en los varones o a 6 mg/dl (0.36 mmol/l) en las mujeres. Los individuos con uricemia entre 7 y 8 mg/dl tienen una incidencia acumulada de 3% a 5 años, comparada con una incidencia de 22% para aquellos con uricemia > 9 mg/dl.
- Gota: es una enfermedad metabólica caracterizada inicialmente por episodios recurrentes de artritis aguda, que sin terapéutica adecuada, resulta en artritis tofácea crónica.



**Epidemiología**

Afecta al 1% de la población occidental, con una relación hombre/mujer de alrededor de 7:1 a 9:1. En varios estudios se sugiere que la frecuencia está aumentando a nivel mundial, probablemente debido a los cambios en el hábito alimentario, el aumento de la expectativa de vida, la mayor incidencia de síndrome metabólico y el crecimiento de la cantidad 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, alcanzando una tasa de 8% entre los 70 a 79 años comparado con sólo 1.7% en menores de 50 años. El incremento puede atribuirse al aumento de la incidencia de gota en mujeres luego de la menopausia (desde < 1.5% en menores de 50 años a un 5% en las mayores de 70 años).

**Etiopatogenia**

Si bien la hiperuricemia es el factor principal para el desarrollo de la gota, existen algunos predictores que parecen contribuir de manera aditiva, tales como:

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

En el 90% de los casos, la hiperuricemia se atribuye a hipoexcreción

|                      |                                |  |                      |
|----------------------|--------------------------------|--|----------------------|
| Copia N°:            | Representante de la Dirección: |  | Fecha:               |
|                      | <b><u>Revisó</u></b>           |  | <b><u>Aprobó</u></b> |
| <b><u>Nombre</u></b> | Dr. Leonardo Gilardi           |  | Dr. Daniel Dapelo    |
| <b><u>Firma</u></b>  |                                |  |                      |
| <b><u>Fecha</u></b>  | 25/04                          |  | 09/04                |

| Sobreproducción   | Disminución Excreción   |
|---|---|
| <b>Primaria:</b><br>Idiopática<br>Déficit de HGPRT<br>Actividad PRPRS   | <b>Primaria:</b><br>Idiopática  |
| <b>Secundaria:</b><br>Hemólisis<br>Mielo o linfoproliferación<br>Neoplasias<br>Psoriasis; enfermedad de Paget | <b>Secundaria:</b><br>Insuficiencia Renal<br>HTA<br><b>Drogas: alcohol, diuréticos, etambutol, ciclosporina, ↓AAS</b> |

Normalmente el urato filtrado es reabsorbido, luego secretado y por ultimo sufre una reabsorción post-secreción en el túbulo contorneado proximal con un 10% de excreción final en orina. El transportador URAT1 ha sido identificado como un transportador primario de acido úrico desde el lumen al interior de la célula tubular proximal, intercambiándose por monocarboxilatos. Existen otros transportadores que hoy se reconocen como inhibidos por los tradicionales uricosúricos.

### Clínica

#### Ataque Agudo

- Artritis dolorosa de comienzo súbito, nocturno, de preferencia por 1ra articulación metatarsofalángica (podagra).
- Se acompaña con signos de inflamación como calor, edema y rubor articular y periarticular.
- Al inicio, en general, se autolimitan sin tratamiento

Precipitantes comunes de un ataque agudo:

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

#### Gota Tofácea Crónica

Es la evolución natural de la enfermedad. Los lugares más comunes de localización de los tofos son:

1. Pabellón auricular (hélix-antihélix)
2. Codos, manos (gota poliarticular).

3. Superficie extensora de tendones y ligamentos
4. Visceral (nefropatía)

### Radiología

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

### Gota en el Anciano

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

|                         | <b>Adulto</b>                    | <b>Anciano</b>       |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------|
| 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

Ante un paciente con hiperuricemia o una artritis inflamatoria con sospecha clínica de gota, se recomienda:

- Historia clínica detallada antecedentes familiares (hiperuricemia, gota, litiasis renal) y personales (gota previa, litiasis renal, HTA, diabetes tipo 2, cardiopatía isquémica, dislipidemia).
- Exploración física general y reumatológica, prestando especial atención a la primera articulación metatarsal-falángica, tobillo y rodilla. Se buscan tofos y se calcula el índice de masa corporal.
- Estudios analíticos:
  - Uricemia: hasta en un 40% de pacientes tienen niveles normales o incluso bajos durante el ataque agudo. Para confirmar la hiperuricemia se repite el análisis 3 semanas más tarde. En las crisis agudas, la uricemia puede ser baja.
  - Hemograma completo para excluir enfermedades mieloproliferativas
  - Función renal (*clearance* 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 identificación de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial, 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:

**Table 1. American College of Rheumatology Preliminary Criteria for Gout**

*Gout may be diagnosed if one of the following criteria is present:*

Monosodium urate crystals in synovial fluid

Tophi confirmed with crystal examination

At least six of the following findings:

Asymmetric swelling within a joint on a radiograph

First metatarsophalangeal joint is tender or swollen (i.e., podagra)

Hyperuricemia

Maximal inflammation developed within one day

Monoarthritis attack

More than one acute arthritis attack

Redness observed over joints

Subcortical cysts without erosions on a radiograph

Suspected tophi

Synovial fluid culture negative for organisms during an acute attack

Unilateral first metatarsophalangeal joint attack

Unilateral tarsal joint attack

En el **examen del líquido sinovial**, dentro de las primeras 24 h del ataque agudo pueden no hallarse cristales. El hallazgo de cristales intraleucocitarios (birrefringencia positiva polarización negativa en forma de agujas) durante un ataque agudo confirma el diagnóstico.

### **Tratamiento no Farmacológico**

- En caso de sobrepeso, restringir la ingesta calórica, evitando las dietas de alto contenido proteico
- No tomar 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 litros/día) y consumo de alimentos con bajo contenido en grasa (leche descremada), por probable efecto protector de la caseína y lactoalbúmina
- Valorar existencia de fármacos que elevan el nivel de ácido úrico en sangre y la posibilidad de retirarlos. Si el paciente toma diuréticos debe buscarse un fármaco alternativo (como el losartán), excepto en los casos de insuficiencia cardíaca, en los que deben mantenerse.
- La aspirina a dosis bajas (75-150 mg/día) tiene un efecto pequeño sobre los niveles de ácido úrico, 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: HTA, dislipidemia (fenofibrato), enfermedad vascular, sobrepeso y psoriasis.

### Tratamiento Farmacológico

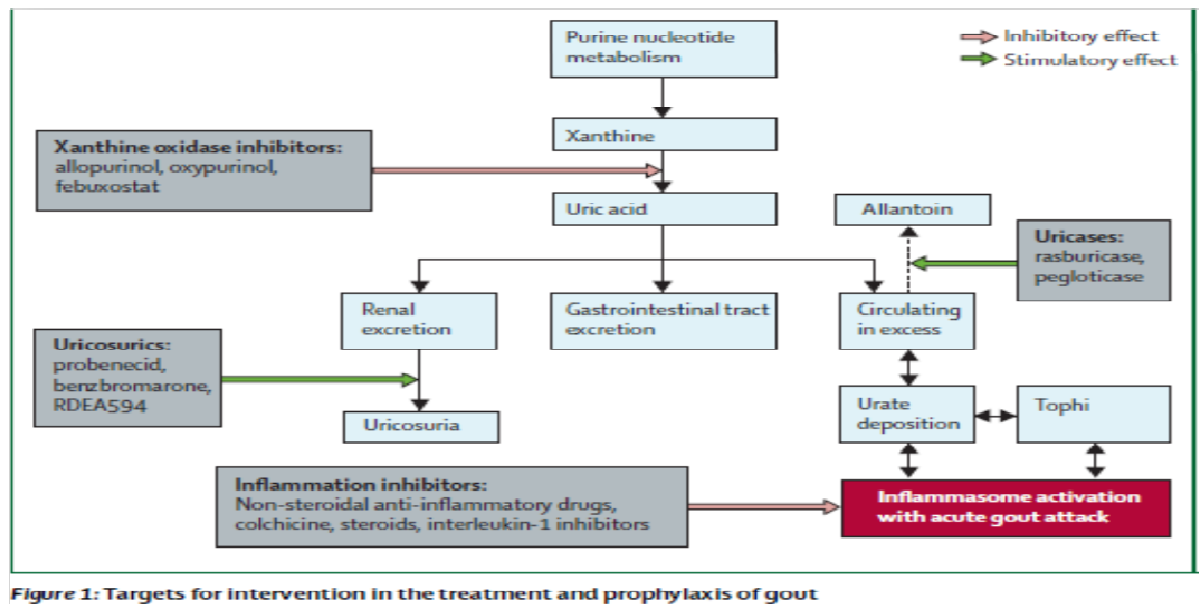
#### Ataque Agudo

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

La **colchicina** ha sido usada por muchos años, pero fue aprobada por la FDA para el tratamiento de gota en 2009. En el estudio aleatorizado de Terkeltaub *et al* se compararon las altas dosis de colchicina (1.2 mg iniciales, seguidos de 0.6 mg/h durante 6 h) vs las bajas dosis (1.2 mg al inicio, sucedido por una dosis adicional de 0.6 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 (“cabeza-cabeza”) que confronten la eficacia de estos fármacos con la colchicina. Los AINE más utilizados y descritos son el naproxeno (500 mg cada 12 h) y la indometacina (75 mg cada 12 h).

#### Gota Intercrítica



Las indicaciones de terapia hipouricemiante en la gota intercrítica incluyen:

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

Si decide tratar con hipouricemiantes, se indica hacerlo luego de 4 a 6 semanas de la crisis aguda y bajo profilaxis con 0.5 mg/día de colchicina.

El **alopurinol** es un inhibidor no selectivo de la xantinaoxidasa, así como su metabolito (oxipurinol). La dosis inicial es de 100 a 300 mg/día, que puede aumentarse hasta un máximo de 800 mg/día (se ajusta en presencia de insuficiencia renal). El alopurinol no se utiliza en ataques agudos de gota.

Los posibles efectos secundarios del alopurinol comprenden:

- Síndrome de hipersensibilidad (0.1%): *rash* maculopapular, fiebre, leucocitosis, urticaria, eosinofilia, síndrome similar Stevens-Johnson, falla renal, falla hepática. El compromiso hepático se asocia con una mortalidad del 25%. Los factores de riesgo para este efecto adverso incluyen la insuficiencia renal crónica, las tiazidas y el inicio del alopurinol.
- Vasculitis y respuesta tisular: Se presentan como hepatitis, nefritis intersticial y, rara vez, epilepsia.

- Otros: depresión de medula ósea, mareos, cefaleas, parestesias, neuritis, epistaxis, efectos adversos gastrointestinales (diarrea, náuseas, aumento de fosfatasa alcalina y transaminasas), reacciones metabólicas y nutricionales (ataques agudos de gota).

El alopurinol se contraindica en pacientes menores de 18 años y que reciban azatioprina, 6-mercaptopurina y teofilina. Las principales interacciones farmacológicas abarcan el **acenocumarol** (prolongando efecto anticoagulante), los hipoglucemiantes orales, los diuréticos (de asa y tiazídicos), los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, penicilinas (potenciación de alergia cutánea leve).

**Febuxostat:** es un inhibidor selectivo de la xantina oxidasa, aprobado por la FDA en 2009 en dosis de 40 a 80 mg/día. El fármaco se indica en pacientes con contraindicación o fracaso del alopurinol o la terapia uricosúrica y en individuos con nefrolitiasis por ácido úrico (previa al uso de uricosúricos). El febuxostat se caracteriza por su metabolismo hepático por conjugación y oxidación (citocromo P450) con eliminación hepática y renal. Está contraindicado en menores de 18 años, en quienes reciben azatioprina, 6-mercaptopurina y teofilina, así como en sujetos con insuficiencia renal grave (*clearance* < 30 ml/min). No requiere ajuste de dosis ante la coadministración de colchicina, warfarina e hidroclorotiazida. Entre los efectos adversos sobresalen la alteración de las enzimas hepáticas, la TSH elevada y los eventos cardiovasculares (se observó en los estudios una mayor frecuencia de estos episodios, pero no se pudo establecer su relación causal con el 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 enfermos pueden precipitar una nefrolitiasis. Se indican como fármacos de segunda línea en pacientes menores de 60 años sin nefrolitiasis, con un *clearance* >30 ml/min, uricosuria < 600 mg diarios y posibilidad de ingerir al menos 2 litros de agua al día.

- Benzbromarona: dosis de inicio: 40 a 80 mg/día en una sola toma. Dosis de mantenimiento: 100 mg/día. Es hepatotóxica.
- Probenecid: dosis de inicio: 250 mg/día. Se incrementa 500 mg por mes hasta los 2 a 3 g/día.

**Petoglicasa:** la uricasa fue perdida en el hombre y otros primates por mutación genética. En otras especies, esta enzima convierte urato a alantoína, forma 5 a 10 veces más soluble y con más rápida eliminación. La uricasa recombinante obtenida de *Aspergillus flavus* (rasburicasa) fue aprobada por la FDA en 2002 para el tratamiento del síndrome de lisis tumoral en niños. Dadas sus desventajas (corta vida media, inmunogenicidad) se desarrolló la pegloticasa (uricasa porcina recombinante pegilada), la cual fue aprobada por la FDA en 2010 para el tratamiento de la gota crónica refractaria a los tratamientos convencionales. En actuales estudios de fase 3 con pacientes con gota se observó el desarrollo de autoanticuerpos en el 25% de los casos, con reacciones durante la infusión; la frecuencia de anafilaxia fue del 5.1% a

7.3% a las 2 semanas y 3,9% a las 4 semanas. Los brotes de gota fueron frecuentes y graves. Todas estas reacciones ocurrieron bajo tratamiento con glucocorticoides (60 mg de metilprednisolona), por lo que se puede concluir que la droga no estaría indicada en pacientes con diabetes o glaucoma. No estaría indicada en sujetos con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, 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