



Sociedad Española de
Reumatología



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA GOTA



www.formacionsanitaria.com

Investigador principal: Fernando Pérez Ruiz

Coordinador: Estíbaliz Loza

Director de Proyecto: María Jesús García de Yébenes

INDICE GENERAL

ABREVIATURAS	8
I. DATOS GENERALES DEL DOCUMENTO	10
I.A. ENTIDADES COLABORADORAS.....	10
I.A.1. Grupo GuipClinGot.....	10
I.A.2. Coordinadores	10
I.A.3. Panelistas	10
I.A.4. Revisores.....	13
I.B. FINANCIACIÓN	15
I.C. CÓMO USAR LA GPC	15
II. METODOLOGÍA	15
II.A. PANELES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA	16
II.A.1. El panel de expertos	16
II.A.2. El panel de revisores	17
II.B. ESTABLECIMIENTO DE DEFINICIONES, ALCANCE Y TAREAS	17
II.C. ELABORACIÓN DEL PRIMER BORRADOR	17
II.D. DESARROLLO DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS	17
II.E. DIFUSIÓN DE GUIPCLINGOT.....	21
III. OBJETIVO, ALCANCE Y USUARIOS.....	21
IV. CONCEPTO Y DEFINICIÓN	23
IV.A. GOTA.....	23
IV.B. HIPERURICEMIA	23
IV.C. CLASIFICACIÓN PATOGENICA DE HIPERURICEMIA Y GOTA	24
V. EPIDEMIOLOGÍA DE LA GOTA.....	26
V.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA.....	26
V.2. IMPACTO	26
V.3. FACTORES DE RIESGO.....	27
V.4. COMORBILIDADES.....	27
VI. DIAGNÓSTICO	28
VI.A. CLÍNICO	28
VI.A.1. Patrón oro	28
VI.B. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN	30
VI.C. TÉCNICAS DE IMAGEN	34
VI.C.1. Radiografía simple.....	35
VI.C.2. Tomografía computarizada y tomografía computarizada de doble energía	38
VI.C.3. Resonancia Magnética Nuclear.....	39
VI.C.4. Ecografía	40
VII. EVALUACIÓN.....	45
VII.A. EVALUACIÓN GENERAL	45
VII.B. EVALUACIÓN ESPECÍFICA	46
VII.C. PRUEBAS DE LABORATORIO	56
VII.C.1. Episodios de inflamación aguda	56
VII.C.2. Periodo intercrítico: primera evaluación tras episodio agudo.....	57
VII.C.3. Periodo intercrítico: controles sucesivos	60
VIII. GOTA E INSUFICIENCIA RENAL	64
VIII.A. INTRODUCCIÓN	64
VIII.B. TRATAMIENTO DE LOS ATAQUES AGUDOS.....	66

VIII.B.1. Antiinflamatorios no esteroideos	66
VIII.B.2. Colchicina	66
VIII.B.3. Corticoesteroides.....	67
VIII.B.4. Corticotropina (ACTH)	68
VIII.B.5. Antagonistas de interleukina 1.....	68
VIII.C. PROFILAXIS DE LA RECURRENCIA DE CRISIS AGUDAS DE INFLAMACIÓN.....	68
VIII.D. MEDIDAS HIPOURICEMIANTES	70
VIII.E. DIETA.....	70
VIII.F. AGENTES URICOSÚRICOS	70
VIII.G. URICASAS EXÓGENAS	72
VIII.H. ALOPURINOL.....	72
VIII.I. FEBUXOSTAT	74
VIII.J. DIÁLISIS	75
VIII.J.1. Fundamentos.....	75
VIII.J.2. Tipos	76
VIII.J.3. Incidencia de gota en pacientes en diálisis	77
VIII.J.4. Tratamiento de los episodios de inflamación aguda.....	77
VIII.J.5. Profilaxis de la recurrencia de episodios agudos de inflamación	79
VIII.J.6. Tratamiento hipouricemiante	80
VIII.K. TRASPLANTE RENAL	81
VIII.K.1. Fármacos inmunosupresores.....	82
VIII.K.2. Tratamiento de los episodios de inflamación aguda.....	82
VIII.K.3. Profilaxis de la recurrencia de episodios de inflamación aguda.....	83
VIII.K.4. Tratamiento hipouricemiante	85
IX. CONSIDERACIONES ESPECIALES	86
IX.A. VISIÓN DE LA ENFERMERÍA	86
IX.A.1. Plan de educación al paciente	87
IX.B. VISIÓN DEL PACIENTE.....	90
IX.B.1. Recomendaciones para los pacientes.....	90
X. MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA. CRITERIOS DE DERIVACIÓN	92
X.A. DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA	92
X.B. RECOMENDACIONES GENERALES EN ATENCIÓN PRIMARIA	94
X.B.1. Ataque agudo	94
IX.B.2. Evaluación y manejo de comorbilidades.....	95
IX.B.3. Criterios de derivación a atención especializada.....	97
XI. TRATAMIENTO	99
XI.A. NO FARMACOLÓGICO	99
XI.A.1. Alimentación	99
XI.A.2. Alcohol.....	101
XI.A.3. Obesidad.....	101
XI.A.4. Ejercicio	101
XI.A.5. Tabaquismo	102
XI.A.6. Educación	102
XI.A.7. Suplementos dietéticos.....	102
XI.B. INDICACIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	103
XI.C. FÁRMACOS PARA LA GOTTA: FICHA TÉCNICA, INTERACCIONES Y ALERGIAS.....	104
XI.C.1. Ficha técnica e interacciones	104
XI.C.2. Alergias.....	111
XI.D. TRATAMIENTO REDUCTOR DE LA URICEMIA	113
XI.D.1. Alopurinol.....	114
XI.D.2. Febuxostat.....	115
XI.D.3. Benzbromarona.....	115
XI.D.4. Indicación de tratamiento reductor de la uricemia y monitorización	116
XI.E. PREVENCIÓN DE LA CRISIS AGUDA	118

XI.F. TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO	120
<i>XI.F.1. AINE</i>	120
<i>XI.F.2. COXIB</i>	121
<i>XI.F.3. Corticoides</i>	122
<i>XI.F.4. ACTH</i>	124
<i>XI.F.5. Colchicina</i>	124
XI.G. TRATAMIENTO COMBINADO	127
<i>XI.G.1. Combinación de inhibidores enzimáticos</i>	127
<i>XI.G.2. Adición de un uricosúrico a un inhibidor de la xantina-oxidasa</i>	127
XI.H. TRATAMIENTOS FUERA DE INDICACIÓN O EN DESARROLLO CLÍNICO AVANZADO	129
<i>XI.H.1. Episodios agudos de inflamación</i>	129
<i>XI.H.2. Prevención de los episodios agudos de inflamación</i>	130
XII. PRUEBAS DE IMAGEN COMO CONTROL DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	134
<i>XII.A. PRUEBAS DE IMAGEN</i>	134
<i>XII.B. ECOGRAFÍA</i>	135
<i>XII.B.1. Evaluación de la respuesta terapéutica</i>	136
BIBLIOGRAFÍA	141

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Revisiones sistemáticas realizadas.....	18
Tabla 2. Niveles de evidencia del Oxford Center of Evidence-Based Medicine (2001).....	19
Tabla 3. Mecanismos patogénicos de la gota.....	25
Tabla 4. Factores de riesgo de gota.....	27
Tabla 5. Errores en la identificación de cristales de urato monosódico (UMS).....	32
Tabla 6. Criterios de clasificación.....	33
Tabla 7. Valor diagnóstico de diferentes pruebas (73).....	34
Tabla 8. Regla diagnóstica para Atención Primaria sin análisis de líquido sinovial.....	34
Tabla 9. Utilidad e indicaciones de las pruebas de imagen.....	40
Tabla 10. Lesiones ecográficas elementales en la gota.....	43
Tabla 11. Historia clínica dirigida para pacientes con gota.....	49
Tabla 12. Definiciones de síndrome metabólico.....	50
Tabla 13. Evaluación clínica específica (episodio agudo).....	51
Tabla 14. Evaluación clínica específica (episodio crónico).....	52
Tabla 15. Dominios a evaluar, instrumentos y propiedades. Episodios agudos.....	53
Tabla 16. Dominios a evaluar, instrumentos y propiedades. Manifestaciones crónicas.....	54
Tabla 17. Versión española del HAQ.....	55
Tabla 18. Características de los diferentes tipos de líquido sinovial.....	57
Tabla 19. Pruebas de laboratorio en el paciente con gota.....	61
Tabla 20. Propuestas y fuerza de la recomendación del diagnóstico clínico.....	93
Tabla 21. Escala de predicción clínica para el diagnóstico de artritis gotosa aguda en AP.....	93
Tabla 22. Uso de AINE en función del riesgo cardiovascular y gastrointestinal.....	95
Tabla 23. Propuestas y fuerza de la recomendación del diagnóstico clínico.....	98
Tabla 24. Escala de predicción clínica para el diagnóstico de artritis gotosa aguda en AP.....	98
Tabla 25. Tratamientos relacionados con la Gota aprobados en España y sus características (ficha técnica)*.....	105
Tabla 26. Tratamientos relacionados con la Gota aprobados en España: interacciones (según ficha técnica)*.....	109
Tabla 27. Ajuste de dosis de alopurinol según aclaramiento de creatinina (Hande).....	112

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Índice de Sharp/van der Heijde: evaluación de erosiones.....	37
Gráfico 2. Reducción del espacio articular.	38
Gráfico 3. Influencia de la dieta en la gota.	89
Gráfico 4. Recomendaciones dietéticas ajustadas a dieta mediterránea.	100

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aspiración de material tofáceo.....	62
Figura 2. Cristales de UMS en microscopia óptica con intensa birrefringencia bajo el polarizador.....	63
Figura 3. Cristales de urato en microscopia óptica con polarizador y compensador rojo de primer orden	63
Figura 4. Radiografía simple anteroposterior de mano.....	138
Figura 5. RMN de rodilla: Secuencia coronal FFE-T2.....	138
Figura 6. RMN de rodilla.....	139
Figura 7. Sinovitis. Secuencia RMN T1 con supresión de la grasa tras la administración de gadolinio IV.....	140

ABREVIATURAS

Abreviatura	Definición
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AEPROSER	Agrupación española profesionales salud para estudio de enfermedades reumáticas de la SER
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
AP	Atención primaria
AR	Artritis Reumatoide
Au	Aclaramiento de ácido úrico
Bid	<i>bis in die</i> (dos veces al día)
CG	Fórmula de Cockcroft-Gault (cálculo del aclaramiento de creatinina)
CK	Creatin Kinasa
CV	<i>Curriculum Vitae</i>
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
DMD	Diferencia mínima detectable
EC	Ensayo Clínico
ECOAR	Ecografía de alta resolución
ECOSER	Grupo de trabajo de ecografía de la SER
EFAU	Excreción fraccionada de ácido úrico
ERC	Enfermedad renal crónica
ESPOGUÍA	Guía de Práctica Clínica de Espondiloartritis
EULAR	Liga europea para el estudio del reumatismo
EUMEUNET	<i>Working group emerging eular network</i>
EVA	Escala Visual Analógica
FER	Fundación Española de Reumatología
FG	Filtrado Molecdular
GAQv2.0-GI	Cuestionario Específico para evaluación de Gota
GEACSER	Grupo de trabajo de artritis cristalinas de la SER
GOT	Glutámico oxalacético transaminasa
GPC	Guía de Práctica Clínica
GPT	Glutámico pirúvico transaminasa
GRESSER	Grupo de estudio de espondiloartritis
GUIPCAR	Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide
HDL	High density lipoprotein
HTA	Hipertensión arterial
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa

LS	Líquido sinovial
MAP	Médico de Atención Primaria
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (estimación del filtrado glomerular)
mg/dL	miligramo/decilitro
MIR	Médico Interno Residente
mSv	milisievert
MTF	Metatarsfalángica
NND	Número necesario para dañar
NNT	Número necesario para tratar
OMERACT	<i>Outcome Measures in Rheumatology</i>
OR	Odds ratio
PCR	Proteína C reactiva
PEP	Programa de educación para el paciente
PET	Tomografía por emisión de positrones
PNP	Purina Nucleosido Fosforilasa
qd	<i>quaque die</i> (una vez al día)
RNMN	Resonancia nuclear magnética nuclear
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión Sistemática
s.c.	Subcutánea
SEMFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SER	Sociedad Española de Reumatología
SoMaMFyC	Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria
SOR	Fuerza de la recomendación (<i>Strength of recommendation</i>)
SPA	Espondiloartritis
TAC	Tomografía axial computarizada
TCED	Tomografía computarizada de energía dual
TSH	Tirotropina u hormona estimulante del tiroides
UE	Unión Europea
UI	Unidad de Investigación de la SER
UMS	Urato monosódico
UNIPAR	Registro de enfermos renales de la Comunidad Autónoma Vasca
vs	<i>versus</i>
VSG	Velocidad de sedimentación globular
XO	Xantina-oxidasa

I. DATOS GENERALES DEL DOCUMENTO

I.A. ENTIDADES COLABORADORAS

La Sociedad Española de Reumatología (SER) es una organización sin ánimo de lucro que actúa como promotor de esta guía de práctica clínica (GPC), tras haber establecido previamente la necesidad de su elaboración. Además, la SER también ha participado en la elección del grupo inicial de investigadores responsables, el desarrollo del cronograma de trabajo, y la redacción del contrato con el financiador en términos adecuados para garantizar la independencia de sus contenidos.

La Unidad de Investigación (UI) de la SER es la responsable de la preselección de los panelistas, el desarrollo de la metodología, la coordinación de las reuniones de trabajo, la edición de la GPC, y la realización de las revisiones de la evidencia.

Menarini es la entidad financiadora de esta GPC y responsable, junto con la SER, de la coordinación logística y del cumplimiento, en tiempo y forma, de las tareas previstas.

I.A.1. Grupo GuipClinGot

La guía ha sido realizada por el grupo GuipClinGot, un conjunto multidisciplinar de profesionales sanitarios, que se presenta a continuación junto a un pequeño resumen del Curriculum Vitae (CV) de cada uno de sus componentes. Todos los participantes han realizado una declaración explícita de sus posibles conflictos de intereses.

I.A.2. Coordinadores

Investigador Principal: Fernando Pérez (FPR). Reumatólogo. Hospital Universitario Cruces.

Coordinación científica: Estíbaliz Loza (EL). Reumatóloga investigadora. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología

Responsable del proyecto: María Jesús G^a de Yébenes (MJGY). Médico epidemiólogo. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología

Documentación: María Piedad Rosario (MPR). Documentalista. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología

I.A.3. Panelistas

Los expertos que han elaborado las recomendaciones de esta guía, citados por orden alfabético son:

Miguel Ángel Abad Hernández. Reumatología. Hospital Virgen del Puerto, Plasencia (Cáceres).

Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (1991). Especialista MIR en Reumatología (Hospital Gregorio Marañón de Madrid, 1994-1997). Facultativo Especialista de Área de Reumatología, Hospital Virgen del Puerto (Plasencia). Pertenece al grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la SER. Ha participado en la elaboración de diferentes revisiones sistemáticas y en la redacción de guías de práctica clínica para artritis reumatoide (AR) (GUIPCAR) y para espondiloartritis (ESPOGUÍA).

Mariano Andrés Collado. Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

Licenciado en Medicina por la Universidad Miguel Hernández de Alicante (2006). Especialista MIR en Reumatología (Hospital General Universitario de Alicante (2007-2011). Miembro del Grupo de trabajo para el Estudio de las Artritis Cristalinas de la SER (GEACSER) y del grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la misma sociedad.

Loreto Carmona Ortells. Reumatología. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Camilo José Cela (Madrid).

Licenciada en Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma de Madrid (1990). Especialista MIR en Reumatología (Hospital de La Princesa, Madrid, 1991-1994). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid, 2002). Miembro de diversos paneles de expertos (*Scientific Committee of the European League against Arthritis and Rheumatism*, EULAR) y de diferentes comités editoriales de revistas de la especialidad (*Evidence Based Medicine, Current Rheumatology Reviews, Annals of the Rheumatic Diseases, Reumatología Clínica, Clin Exp Rheumatol*). Actualmente es asesora de investigación para diversas instituciones y organismos y profesora de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad Camilo José Cela de Madrid.

Jenny de la Torre Aboki. Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante

Diplomada universitaria de enfermería, Universidad de Alicante (1999). Master en Ciencias de la Enfermería de la Universidad de Alicante (2001). *Rheumatology Nursing Postgraduate Diploma*, Reino Unido (2009). Miembro de diferentes sociedades científicas (SER, *Allied Health Professionals Standing Committee* de EULAR, Agrupación Española de Profesionales de la salud para el estudio de enfermedades reumáticas de la SER, AEPROSER).

Eugenio de Miguel. Reumatología. Hospital Universitario de la Paz, Madrid

Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma de Madrid (1982). Especialista MIR en Reumatología (Hospital La Paz, Madrid, 1984-1987). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid, 1992). Facultativo Especialista de Área de Reumatología, Hospital La Paz, Madrid. Miembro de los grupos de trabajo de ecografía (ECOSER) y GEACSER de la SER.

César Díaz Torné. Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Autónoma de Barcelona (1999). Especialista MIR en Reumatología (Hospital de Bellvitge, Barcelona, 2003-2006). Facultativo Especialista de Área de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Miembro del grupo GEACSER.

Cristina Fernández Carballido. Reumatología. Hospital General de Elda, Alicante

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alicante (1993). Especialista MIR en Reumatología (Hospital General Universitario de Alicante, 1994-1997). Doctor en Medicina (Universidad Miguel Hernández de Alicante, 2003). Facultativo Especialista del Área de Reumatología, Hospital General de Elda. Miembro del grupo de trabajo de espondiloartritis de la SER (GRESSER).

Gorka García Erauzkin. Nefrología. Hospital Universitario Cruces, Vizcaya

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad del País Vasco (1986). Especialista MIR en Nefrología (Hospital de Cruces, Barakaldo-Bizkaia, 1987-1990). Médico adjunto del servicio de Nefrología del Hospital de Cruces (Barakaldo-Bizkaia). Pertenece al grupo DELPHI sobre enfermedad ósea metabólica de la Sociedad Española de Nefrología, al grupo de apoyo a la diálisis peritoneal en España y al grupo de trabajo del registro de enfermos renales de la comunidad autónoma vasca (UNIPAR).

Juan Carlos Hermosa Hernán. Médico de Atención Primaria. Madrid

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca (1990). Especialista MIR en Medicina Familiar y Comunitaria (Hospital de Getafe, Madrid, 1993-1995). Personal estatuario en el Centro de Salud Las Ciudades; Dirección Asistencial SUR (DASUR) de Madrid. Miembro del Grupo Nacional de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) y del Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas de la SoMaMFyC (Sociedad Madrileña de Medicina Familiar y Comunitaria).

Blanca Hernández Cruz. Reumatología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Licenciada en Medicina y Cirugía, Universidad Nacional Autónoma de México (1987). Especialista en Reumatología y Maestría en Investigación Clínica, Universidad Nacional Autónoma de México (1995 y 2000). Doctor en Medicina (Universidad de Sevilla, 2006). Miembro de los grupos GRESSER y de Reumatología Basada en la Evidencia de la SER. Reumatólogo investigador, Asociación Sanitaria y Servicio de Reumatología del Hospital Virgen Macarena, Sevilla.

Mercedes Jiménez Palop. Reumatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1977). Especialista MIR en Reumatología (Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, 1979-1982). Médico adjunto del servicio de Reumatología del Hospital Puerta de Hierro de Madrid. Pertenece a los grupos ECOSER y GEACSER.

Jesús Mancebo Martín. Paciente. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid

Esperanza Naredo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Licenciada en Medicina y Cirugía, Universidad Complutense de Madrid (1987). Especialista MIR en Reumatología (Hospital La Paz, Madrid, 1990-1993). Miembro de diversos paneles de expertos (Escuela de Ecografía de la SER, *Working group for mulculoskeletal ultrasound* de EULAR; *Outcome Measures in Rheumatology*, OMERACT), diferentes comités editoriales de revistas de la especialidad (Revista Española de Reumatología, *International Reviewers Panel del Medical Science Monitor International Reviewer*), coordinadora del grupo de trabajo de Ecografía de la SER, y revisora habitual de distintas revistas (*Arthritis and Rheumatism*, *Arthritis Care and Reseach*, *Annals of the Rheumatic Diseases*, *Rheumatology*, *European Journal of Ultrasound*, entre otras). Actualmente trabaja como adjunto del departamento de Reumatología del hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Eliseo Pascual Gómez. Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante

Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Complutense, Madrid 1968. Especialista en Medicina Interna y en Reumatología (*American Board for Internal Medicine y Rheumatology*, 1977). Doctor en Medicina (Universidad de Alicante, 1985). Catedrático de Medicina (Reumatología) vinculado a Jefe de Sección, Universidad Miguel Hernández, Alicante 2002. Miembro de sociedades científicas y de los comités editoriales de diversas revistas de la especialidad (*Rheumatology, Journal of Rheumatology, Journal of Clinical Rheumatology, Annals of the Rheumatic Diseases, Acta Reumatológica Portuguesa, Current Rheumatology Reviews, Joint, Bone, Spine*). Forma parte del grupo GEACSER.

Fernando Pérez Ruiz. Reumatología. Hospital Universitario Cruces, Vizcaya.

Licenciado en Medicina y Cirugía (Universidad del País Vasco, 1985). Especialista MIR en Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid 1987-1990. Doctor en Medicina, Universidad de Barcelona, 2005. Especialista Senior, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Cruces. Fundador y Coordinador del grupo GEACSER desde 2008 hasta la actualidad. Colaborador de OMERACT (co-Chair Europeo). Ha participado en la elaboración de las recomendaciones EULAR para el diagnóstico y el tratamiento de la gota y en las Guías de tratamiento de la gota del Colegio Americano de Reumatología. Jefe de grupo de investigación en artritis inducidas por microcristales, Instituto de Investigación Biomédica BioCruces.

Francisca Sivera Mascaró. Reumatología. Hospital General de Elda

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia (2001). Especialista MIR en Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante (Junio 2006). Facultativo especialista de área de Reumatología en el Hospital General de Elda. Miembro de diferentes grupos de trabajo: *Working Group de Emerging EULAR Network* (EMEUNET) y GEACSER. Fellow del grupo multinacional bibliográfico de recomendaciones de gota 3E.

Aranzazu Urresola Olabarrieta. Radiología, Hospital Universitario Cruces

Licenciada en Medicina y Cirugía, Universidad del País Vasco (2004). Especialista MIR en Radiodiagnóstico (Hospital de Cruces, Bilbao, 1996-2000). Doctor en Medicina (2010). Actualmente trabaja como facultativo especialista de área del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de Cruces, Bilbao.

I.A.4. Revisores

Los investigadores que han realizado la síntesis de la evidencia científica, citados por orden alfabético son:

Cruz Fernández Espartero. Reumatología. Hospital Univesitario de Móstoles

Licenciada en Medicina y Cirugía, Universidad Complutense de Madrid (1994). Especialista MIR en Reumatología Clínica (Hospital Gregorio Marañón de Madrid, 1995-1998). Miembro de los grupos de trabajo de Uveitis, GRESSER, ECOSER y de Reumatología basada en la Evidencia de la SER.

Ana Ortiz. Reumatología. Hospital La Princesa, Madrid

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares (1991). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, 1994-1997). Doctor en Medicina (Universidad Autónoma de Madrid, 2004). Actualmente trabaja como reumatólogo del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de la Princesa y pertenece al grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la SER.

Esther Toledano. Reumatología. Hospital Clínico San Carlos

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid (2003). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario de la Princesa, 2004-2008). Desde la finalización de la residencia trabaja en el Servicio de Reumatología del Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Colaboradora en la docencia a postgraduados en materias relacionadas con la Especialidad de Reumatología en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. Miembro del Grupo de Uveítis y del Grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Reumatología. Participa en la puesta en marcha de varios objetivos del Plan Estratégico de Reumatología de la Comunidad de Madrid en relación con la prevención.

Félix Francisco. Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de La Laguna (1984). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital 12 de Octubre de Madrid, 1988-1991). Director de instalaciones radiológicas con fines de diagnóstico (2001). Responsable de la Unidad de Reumatología Intervencionista desde 2003. Consultor de Uveítis desde 2006. Tutor de residentes desde 2010. Miembro de los grupos de trabajo ECOSER, Uveítis y Reumatología basada en la Evidencia de la SER.

Virginia Villaverde. Reumatología. Hospital Universitario de Móstoles

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid (1994). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario La Paz 1995-1998). Doctor en Medicina (2005). Actualmente trabaja como reumatólogo en el Hospital Universitario de Móstoles y pertenece al grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la SER.

Jesús Maese Manzano. Reumatología. Madrid

Licenciado en Medicina y Cirugía, Universidad Complutense de Madrid (1977). Especialista en Reumatología (Escuela Profesional de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense Madrid, 1980). Máster en Salud Pública y en Salud y Medio Ambiente (Centro Universitario de Salud Pública, 1997-1999). Pertenece al grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la SER.

Isabel Castrejón. Reumatología. *Hospital for Joint Diseases*. Nueva York

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares (2001). Especialista en Reumatología vía MIR (Hospital Universitario de la Princesa, 2004-2007). Actualmente desarrolla su actividad profesional como coordinadora de investigación de la División de Reumatología del *Hospital for Joint Diseases* de Nueva York. Forma parte del grupo de trabajo EULAR para el desarrollo de herramientas online para evaluación de pacientes y es miembro activo del grupo de educación EUMEUNET (*Emerging EULAR Network*). Ha participado como fellow internacional en la Iniciativa 3E (*Evidence, Expertise, Exchange*) durante 2008-2009.

I.B. FINANCIACIÓN

Esta GPC, promovida por la SER, ha sido financiada por laboratorios Menarini. El contrato firmado entre la Fundación Española de Reumatología (FER), entidad empleadora del personal de la UI y coordinadora de los pagos a panelistas y revisores como única intermediaria, y el laboratorio farmacéutico, establecía la total independencia de los participantes respecto al patrocinador. En virtud de este contrato, y aun siendo responsable de la financiación del proyecto, el laboratorio no ha tenido ninguna capacidad de influencia sobre el contenido de la guía, incluso en el supuesto de que la evidencia contradijera la indicación de cualquiera de sus productos.

I.C. CÓMO USAR LA GPC

Esta GPC está organizada en capítulos. Cada uno de ellos se refiere a distintos apartados del manejo de la enfermedad: justificación e introducción, metodología, concepto y definición, epidemiología, diagnóstico, evaluación, gota e insuficiencia renal, situaciones especiales, manejo en atención primaria (AP), tratamiento, etc.

Cada capítulo contiene a su vez una o más recomendaciones (resaltadas en color púrpura y en negrita), junto con su respectiva justificación o explicación. Las recomendaciones, formuladas de forma clara y práctica, se acompañan además del nivel de evidencia, fuerza de la recomendación y grado de acuerdo medio (entre corchetes). En la redacción de los capítulos se ha buscado cierta flexibilidad, una característica necesaria para que la GPC sea aplicable a una realidad caracterizada por circunstancias variables (disponibilidad de ciertas tecnologías, entrenamiento, preferencias personales del paciente, etc.), que pueden afectar a la toma de decisiones clínicas. La consecuencia es que, en algunas ocasiones, se deja a criterio del usuario la elección entre varias posibilidades igualmente válidas a juicio del panel.

Tanto la documentación a la que hace referencia esta guía, como las fuentes de la evidencia que apoyan las distintas recomendaciones, pueden ser de gran utilidad al médico para la toma de decisiones sobre evaluación, seguimiento o tratamiento de los pacientes. El acceso a esta información puede realizarse desde el enlace del índice, la versión electrónica de la guía y los enlaces de referencia situados en el texto.

Por último, se ha redactado una “Guía rápida” que recoge las recomendaciones en forma abreviada y que está disponible en formato papel.

II. METODOLOGÍA

Las GPC son recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar al profesional sanitario, y al paciente, a tomar decisiones sobre la atención médica más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Su objetivo es proporcionar recomendaciones explícitas y fácilmente comprensibles para los usuarios, con la intención de influir en la práctica de los profesionales.

En el contexto de las GPC se definen como barreras aquellos factores que impiden o dificultan la implementación del cambio en la práctica profesional, que en el caso de las GPC se traducen en la falta de adherencia a sus recomendaciones (2, 3). Con el fin de poder superar las barreras, las recomendaciones deben tener un grado de evidencia elevado, ser compatibles con las existentes, facilitar la toma de decisiones y no requerir el aprendizaje o uso de nuevas habilidades.

La metodología utilizada es la adecuada para el desarrollo de recomendaciones e incluye la formación de grupos nominales de expertos, encuestas Delphi y revisiones sistemáticas de la literatura. Durante la elaboración de la guía se han tenido en cuenta los criterios de calidad del instrumento AGREE (4).

II.A. PANELES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE LA GUÍA

II.A.1. El panel de expertos

Para la formación del panel de expertos se cursó una invitación a todos los miembros del grupo GEACSER. El objetivo de este grupo, constituido por reumatólogos especialmente interesados en el tema, es impulsar el desarrollo de proyectos sobre artritis cristalinas. Además de aceptar la invitación a participar, se utilizaron los siguientes criterios de selección de panelistas:

- *Multidisciplinariedad.* El panel debe contemplar la visión de los distintos grupos de profesionales y especialidades implicados en el manejo de la gota. Por consiguiente, además de reumatólogos, se solicitó la colaboración de otros especialistas cuya opinión pudiese contribuir a mejorar la atención a la enfermedad o la metodología de elaboración de las recomendaciones. En este caso se contó con un radiólogo, un nefrólogo, un médico de atención primaria (MAP), una enfermera y un paciente.
- *Conocimiento experto.* Los miembros del panel deben conocer en profundidad el tema objeto de la GPC. La trayectoria profesional de los expertos, evaluada en función de su *Curriculum Vitae*, debe garantizar el respeto de sus opiniones por parte de la comunidad científica.
- *Diversidad geográfica,* con representación razonable de las distintas comunidades autónomas de nuestro país.
- *Diversidad asistencial.* Las recomendaciones deben tener sentido y aplicación tanto en el nivel hospitalario como extrahospitalario.
- *Diversidad académica.* Del mismo modo, la GPC debe representar tanto el punto de vista de los centros docentes o con potencial de investigación, como el de profesionales pertenecientes a centros sin desarrollo académico.
- *Representatividad por sexos,* con un equilibrio de hombres y mujeres en el panel.

Las **tareas a desarrollar** por los panelistas fueron:

- a. Definición del contenido, alcance y objetivos de la guía.
- b. Elaboración de las recomendaciones.
- c. Redacción de las definiciones.

- d. Revisión y síntesis de la evidencia científica.
- e. Abordaje de aspectos no previstos que pudieran surgir durante el desarrollo de la GPC.

Además de asegurar su disponibilidad durante el tiempo de desarrollo del proyecto y de su CV, se pidió a todos los panelistas una declaración expresa de sus conflictos de interés.

II.A.2. El panel de revisores

Las revisiones sistemáticas fueron realizadas por miembros del grupo de Reumatología basada en la Evidencia de la SER. Este grupo está formado por reumatólogos entrenados y con experiencia en revisiones sistemáticas, cuyo interés principal es la difusión de estas herramientas entre el colectivo de reumatólogos españoles. En la actualidad el grupo está formado por 25 revisores que siguen la metodología propuesta por la Colaboración Cochrane.

Los revisores fueron remunerados por la revisión finalizada.

II.B. ESTABLECIMIENTO DE DEFINICIONES, ALCANCE Y TAREAS

Una vez seleccionados los panelistas, y habiendo aceptado la participación en el proyecto, se convocó una reunión de grupo nominal. En esta reunión se llevó a cabo una exposición teórica de la metodología de trabajo de las GPC, y se abrió un turno de debate para definir el alcance, los objetivos y los usuarios de la guía. Además, se acordaron los capítulos a redactar, se designaron responsables de cada capítulo, se plantearon algunas cuestiones objeto de revisión sistemática y se fijó un calendario de plazos y entregas.

II.C. ELABORACIÓN DEL PRIMER BORRADOR

Tras la reunión del grupo nominal los panelistas comenzaron la redacción de sus capítulos y recomendaciones correspondientes teniendo en cuenta que el objetivo de éstas era proporcionar consejos prácticos y específicos sobre los diferentes temas objeto de la guía. Además, se pidió explícitamente que se redactaran en base al equilibrio riesgo/beneficio para el paciente, sin tener en cuenta los costes asociados. Por consiguiente, las recomendaciones debían elaborarse según la actuación más adecuada para el paciente manteniendo el objetivo de mejorar la calidad asistencial.

II.D. DESARROLLO DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS

Los revisores llevaron a cabo las revisiones sistemáticas de las preguntas consensuadas con los expertos siguiendo la metodología habitual.

Una documentalista (MPR) y un coordinador (EL) revisaron todas las estrategias de búsqueda para que los términos utilizados para la selección de la población, intervención y los desenlaces fueran homogéneos entre las distintas revisiones a realizar, y facilitaron los

documentos seleccionados para la revisión. La búsqueda de la literatura se realizó en noviembre de 2011 en las siguientes bases de datos: MEDLINE, Embase, y Cochrane Central.

En la tabla 1 se muestra el tipo y pregunta de las revisiones realizadas

Tabla 1. Revisiones sistemáticas realizadas.

Tipo	Pregunta
Diagnóstico	Valor de la ecografía musculoesquelética y la resonancia magnética para el diagnóstico de gota
Pronóstico	Valor de ecografía musculoesquelética y resonancia magnética para monitorizar la respuesta al tratamiento de la gota
Diagnóstico	Valor diagnóstico de las pruebas de función renal en la insuficiencia renal crónica
Eficacia	Eficacia del tratamiento no farmacológico
Eficacia	Eficacia y seguridad del tratamiento combinado
Seguridad	Seguridad del alopurinol (hipersensibilidad, Síndrome de Stevens-Johnson)
Eficacia	Eficacia y seguridad de los corticoides frente a AINE

Abreviaturas: AINE= antiinflamatorio no esteroideo.

Todas las revisiones se adaptaron a un formato de edición consensuado para facilitar la interpretación posterior. Una vez realizadas, las revisiones se remitieron al panel de expertos para su valoración y evaluación del grado de evidencia.

Paralelamente al desarrollo de las revisiones sistemáticas, se solicitó a los expertos que redactaran recomendaciones para su capítulo correspondiente. Estas recomendaciones se compilaron en un documento de trabajo para que todos los integrantes del panel emitieran una opinión o clarificaran aspectos concretos.

Por último, se convocó a expertos y revisores a poner en común los resultados de las revisiones y las recomendaciones asociadas.

Para la gradación del nivel de evidencia se utilizaron los niveles del *Oxford Center of Evidence-Based Medicine*(5). Esta clasificación permite calcular la fuerza de las recomendaciones y evaluar la calidad de la evidencia en base al mejor diseño para contestar la pregunta (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de evidencia del Oxford Center of Evidence-Based Medicine (2001).

GR	NE	Eficacia y seguridad	Eficacia y seguridad de fármacos (misma clase)	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial, prevalencia
A	1a	RS EC (homogeneidad*)	RS EC "head-to-head" (homogeneidad*)	RS cohortes inicio (homogeneidad*); CDR [†] validadas en diferentes poblaciones	RS estudios de diagnóstico nivel 1 (homogeneidad*); CDR de estudios 1b multicéntricos	RS cohortes prospectivos (homogeneidad*)
	1b	EC individual (con IC estrecho)	EC "head-to-head" con desenlaces clínicos importantes	Cohortes inicio individual con > 80% seguimiento; CDR [†] validada en 1 población	Estudio cohortes validatorio** con buenos estándares de referencia+++; CDR [†] validada en un centro	Estudio cohortes prospectivo con buen seguimiento****
	1c	EC "todos o ninguno"§		Serie casos "todos o ninguno"	SpPins y SnNouts absolutos ^{††}	Serie casos "todos o ninguno"
B	2a	RS(homogeneidad*) estudios de cohortes	EC "head-to-head" con desenlaces surrogados validados	RS (homogeneidad*) cohortes retrospectivos o grupos control en EC	RS (homogeneidad*) estudios de diagnóstico de nivel>2	RS(homogeneidad*) 2b y estudios mejores
	2b	Estudio individual cohortes (o EC de baja calidad; p.e., <80% seguimiento)	EC diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con desenlaces importantes clínicamente o surrogados validados	Estudio cohortes retrospectivo o seguimiento de placebos en EC; Derivación de CRD [†] o validada en media muestra solo §§§	Estudio cohortes exploratorio** con buenos estándares de referencia+++; Derivación de CRD [†] o validada en media muestra solo §§§ o bases de datos	Estudio cohortes retrospectivo o con bajo seguimiento
	2c	"Outcomes" Research; estudios ecológicos		"Outcomes" Research		Estudios ecológicos
	3a	RS estudios caso-control (homogeneidad*)	Análisis subgrupo EC de diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes clínicos importantes o surrogados validados		RS estudios >=3b (homogeneidad*)	RS estudios >=3b (homogeneidad*)
	3b	Estudio individual caso-control	EC diferentes drogas v. placebo en pacientes similares o diferentes con outcomes surrogados no validados		Estudio no consecutivo o que no aplica de forma consistente estándares de referencia	Estudio no consecutivo de cohortes o población muy limitada

C	4	Series casos (y estudios de cohortes o casos-control de baja calidad §§	Estudios observacionales y bases de datos administrativas con outcomes clínicamente importantes	Series casos y estudios de pronóstico de baja calidad***	Estudio casos y controles o con estándar de referencia malo o no independiente	Series casos o que no se ajusta a estándares de referencia
D	5	Opinión expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios o en estudios no aleatorizados con outcomes surrogados no validados	Opinión expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios	Opinión expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología, ciencia básica o principios

Abreviaturas: GR= grado/fuerza de la recomendación; NE= nivel de evidencia; RS= revisión sistemática; EC= ensayo clínico; CDR= *clinical decision rule* (regla de decisión clínica).

Notas: Se debe añadir un signo negativo "-" para advertir del nivel que falla en la intención de dar una respuesta concluyente como resultado de: 1) un estudio aislado con un intervalo de confianza ancho; o 2) una revisión sistemática con heterogeneidad controvertida. En estos casos la evidencia no es concluyente, por lo que solo puede dar lugar a recomendaciones de grado D.

* Por homogeneidad entendemos la ausencia de controversia o heterogeneidad estadística o de diseño. Pueden existir revisiones con heterogeneidad estadística pero no relevante desde el punto de vista clínico.

† Regla de Decisión Clínica: Se trata de algoritmos o sistemas de puntuación para estimar un pronóstico o crear una clasificación diagnóstica.

‡ Ver primera indicación arriba con respecto a cómo comprender, evaluar y utilizar ensayos u otros estudios con amplios intervalos de confianza.

§ Se cumplen cuando todos los pacientes murieron antes de disponer del tratamiento, pero ahora algunos sobreviven con él; o cuando algunos pacientes murieron antes del tratamiento, pero ninguno murió con él.

§§ Por cohorte de mala calidad entendemos las que no tienen una buena definición de los grupos de comparación o las medidas no se realizan de forma ciega u objetiva o tienen un seguimiento incompleto o demasiado corto o no tienen en cuenta variables confusoras importantes. Por estudio de casos y controles de mala calidad entendemos aquellos que o bien no definen bien los grupos de comparación o las medidas no son del todo ciegas o realizadas de la misma y objetiva manera, o no se tienen en cuenta variables confusoras importantes.

§§§ Una *Split-sample validation* (validación en muestra dividida) consiste en dividir la muestra de forma aleatoria en dos partes, una en la que se realiza la derivación y otra en la que se valida.

†† Un "*Absolute SpPin*" es un hallazgo diagnóstico cuya especificidad es tan alta que un resultado Positivo "rules-in" (esto es que confirma el diagnóstico). Un "*Absolute SnNout*" es un hallazgo diagnóstico cuya Sensibilidad es tan alta que un resultado Negativo "rules-out" (esto es que descarta el diagnóstico).

‡‡ Bueno, mejor, malo y peor se refieren a las comparaciones entre tratamientos en cuanto a sus riesgos y beneficios clínicos.

††† Los estándares de referencia "buenos" son independientes de la prueba y se aplican de forma ciega u objetivamente a todos los pacientes. Los estándares de referencia "malos o pobres" no se aplican de forma ciega u objetiva, pero también son independientes de la prueba. La utilización de un estándar de referencia no independiente (el test está incluido o afecta a la referencia) implica que se trata de un estudio de nivel 4.

†††† Tratamientos de mejor valor son igualmente buenos pero más baratos, o incluso mejores pero de un coste económico similar o inferior. Tratamientos de peor valor son igualmente buenos pero de mayor coste, o peores pero de coste económico similar o superior.

** Los estudios de validación, evalúan la validez de una prueba diagnóstica específica, en base a la evidencia previa. Los estudios exploratorios recogen información y la analizan para buscar factores con asociación “significativa”.

*** Por estudio de cohortes pronóstico de pobre calidad entendemos aquél en el que el muestreo está sesgado a favor de pacientes que ya han tenido el desenlace, o en el que éste se observa en menos del 80% de los pacientes, o se mide de una forma no objetiva o sin corregir por variables de confusión.

**** Se puede considerar que el seguimiento es adecuado si es superior al 80%, con un tiempo suficiente para que aparezcan diagnósticos alternativos (es decir, de 1-6 meses en agudos ó de 1-5 años en crónicos).

Otro objetivo de esta reunión fue cuantificar el nivel de acuerdo y de consenso existente entre los expertos. Para esta evaluación se utilizó el método Delphi, (dos rondas) mediante encuestas anónimas online así como de una reunión presencial.

La GPC fue evaluada por dos revisores externos, un reumatólogo experto en esta área clínica (FPR) y un metodólogo experto en la realización de guías de práctica clínica (MJGY).

II.E. DIFUSIÓN DE GuipClinGot

Una vez redactado el texto definitivo de la GPC, se decidió su publicación en formato PDF y HTML en la página web de la SER. Asimismo, se realizó una guía rápida (con la información más relevante, desde el punto de vista práctico para el médico) con las recomendaciones, tanto en PDF como en formato papel, así como de tablas y/o figuras que puedan ser de utilidad. Con el fin de hacer llegar la GPC al mayor número posible de reumatólogos españoles se remitió un correo electrónico a todos los socios de la SER con un enlace directo a la GPC. Se solicitó la inclusión de GuipClinGot en GuíaSalud, el portal de GPC de la Subdirección de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo y se presentó a los reumatólogos españoles en el Congreso Nacional de 2012.

Se redactaron al menos dos artículos para Reumatología Clínica, uno sobre las recomendaciones finales y otro sobre la metodología utilizada.

Para la difusión internacional, la guía será traducida al inglés con el fin de incluirla en la *National Guideline Clearinghouse*.

Por último, GuipClinGot será actualizada cada 4 años, aproximadamente en función de la existencia de nueva información relevante. La actualización será completa, parcial o sin modificaciones en función de la importancia de los nuevos datos disponibles.

III. OBJETIVO, ALCANCE Y USUARIOS

El objetivo de esta GPC es reducir la variabilidad en el manejo de la gota, e intentar mejorar la calidad asistencial al ofrecer al médico que trata a estos pacientes recomendaciones prácticas adaptadas a su medio y basadas en la mejor evidencia disponible para avanzar en el manejo integrador de esta patología.

Hasta la fecha se han desarrollado en España GPC para mejorar la calidad asistencial en otras enfermedades musculoesqueléticas como la artritis reumatoide (AR), y las espondiloartritis

(EspA), pero no para la gota. Dada su elevada prevalencia e impacto, así como la gran cantidad de recursos y actores implicados en el manejo de los pacientes con gota era necesaria la redacción de una GPC para esta enfermedad.

En la primera reunión del panel (septiembre 2011) se estableció el alcance de esta guía:

1. En cuanto a la o las enfermedades objeto de GuipClinGot, se decidió que debía redactarse una sola GPC sobre gota en general. Las consideraciones que se tuvieron en cuenta para hacer una guía más inclusiva (gota y situaciones relacionadas) fueron:
 - a) Es más práctico para el reumatólogo enfrentarse a la gota y situaciones relacionadas, con todo lo que lleva de diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento, que a distintos procesos interrelacionados.
 - b) No existen GPC sobre gota en general.
 - c) El esfuerzo a realizar es oportuno en este momento pero no está claro si la colaboración de diversos especialistas para la redacción de otras GPC podría conseguirse posteriormente.
2. GuipClinGot incluye una introducción general y apartados sobre gota y las patologías relacionadas.

En cuanto a qué usuarios está dirigida GuipClinGot, hubo consenso en que debía ser una GPC para reumatólogos, aunque con suficiente información de otras especialidades frontera para que fuera de utilidad tanto para la derivación como para la interpretación de complicaciones de la enfermedad, seguimiento o tratamiento. Por ello, aparte de reumatólogos, se decidió incluir como panelistas o autores a representantes de las siguientes especialidades: Medicina de Familia, Nefrología, y Radiodiagnóstico, que fueron propuestos en la reunión inicial. Por último, también hubo consenso para la participación de al menos una enfermera y un paciente.

IV. CONCEPTO Y DEFINICIÓN

IV.A. GOTA

La gota es una enfermedad producida por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en zonas articulares, peri-articulares y subcutáneas. 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. La manifestación clínica típica son los episodios recurrentes de artritis aguda (episodio de inflamación aguda), que aparecen separados por periodos inter-críticos de duración variable. Además de las articulaciones, los episodios de inflamación aguda frecuentemente afectan también a bursas superficiales -como la olecraniana o la pre-rotuliana- y de manera más ocasional a otras más profundas o a tendones.

El depósito de cristales de UMS está condicionado por la existencia de hiperuricemia mantenida. Sin tratamiento hipouricemiante adecuado, la frecuencia de los episodios de artritis y el número de articulaciones afectadas es cada vez mayor (6). Los síntomas pueden mantenerse incluso durante los periodos inter-críticos y la inflamación puede llegar a 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 gota de larga duración pueden desarrollar acúmulos de cristales de UMS denominados tofos. Estos acúmulos pueden situarse en cualquier localización, pero predominan en zonas peri-articulares y en tejido celular subcutáneo; algunas zonas características son el olecranon, el tendón de Aquiles o el hélix auricular. Su formación dentro de las articulaciones puede originar algún tipo de limitación funcional aún en ausencia de inflamación aparente.

IV.B. HIPERURICEMIA

La hiperuricemia es una condición necesaria -aunque no suficiente- para la aparición de gota. Existen diferentes definiciones de hiperuricemia. En esta guía se define como la presencia de una concentración plasmática de urato superior a 7 mg/dL ya que, en condiciones fisiológicas, el umbral de saturación se sitúa en 6,8 mg/dL.

Algunos autores abogan por utilizar diferentes puntos de corte para ambos sexos en base a la distribución de los niveles séricos de ácido úrico en la población general, ya que tienden a ser menores en mujeres, especialmente pre-menopáusicas (7). No obstante, estos puntos de corte de base epidemiológica carecen de significado patogénico en cuanto a la formación de cristales de UMS.

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 (8, 9). 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 (10).

IV.C. CLASIFICACIÓN PATOGENICA DE HIPERURICEMIA Y GOTA

La hiperuricemia se debe a un desequilibrio entre la producción y la eliminación del ácido úrico. Este compuesto es el producto final de la vía del catabolismo de las purinas. A diferencia de la mayoría de los mamíferos, el hombre no dispone de uricasa, lo que impide la degradación del ácido úrico en alantoína, una molécula más hidrosoluble y de fácil eliminación, por lo que la mayoría del ácido úrico se elimina por vía renal. Dentro del riñón, el ácido úrico sufre una reabsorción marcada en el túbulo proximal, excretándose menos del 10% del filtrado en los glomérulos. El mecanismo patogénico de gota más frecuente es la disminución de la excreción renal de ácido úrico (tabla 3). Los resultados de algunos estudios parecen indicar que las mutaciones de diferentes transportadores tubulares (especialmente en GLUT9 y URAT1) podrían explicar las variaciones encontradas en ciertos pacientes gotosos (11).

Aunque en la mayoría de pacientes gotosos no se detecta ninguna causa de la enfermedad (gota idiopática), numerosos fármacos y comorbilidades pueden provocar alteraciones del ácido úrico y desencadenar el proceso patológico (gota secundaria). Los déficits enzimáticos son extremadamente infrecuentes y generan una gota precoz con manifestaciones sistémicas añadidas. La detección de causas reversibles -como fármacos- es de especial relevancia puesto que puede modificar el manejo del paciente.

Tabla 3. Mecanismos patogénicos de la gota.

Tipo	Mecanismo patogénico	Causa
Gota primaria	Aumento de la producción de ácido úrico (5-10%)	
	Disminución de la excreción renal de ácido úrico (90-95%)	
Gota secundaria	Aumento de la producción de ácido úrico	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta rica en purinas • Aumento del catabolismo del ATP (i.e etanol, ejercicio intenso, isquemia tisular, glucogenosis) • Psoriasis • Enfermedad de Paget ósea • Enfermedades hematológicas y neoplásicas con aumento del recambio celular • Quimioterapia citotóxica (incluyendo síndrome de lisis tumoral) • Defectos genéticos en la vía de las purinas (sobre-expresión de fosforibosilpirofosfato sintetasa, deficiencia de hipoxantin-guanin fosforibosiltransferasa – síndrome de Lesch-Nyhan y síndrome de Kelley-Seegmiller) • Déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa (glucogenosis tipo I)
	Disminución de la excreción renal de ácido úrico	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal crónica • Depleción de volumen extracelular, deshidratación • Acidosis • Fármacos (i.e. tiacidas, diuréticos de asa, salicilatos a bajas dosis, niacina, pirazinamida, ciclosporina) • Intoxicación por plomo (gota saturnina) • Nefropatía por analgésicos • Enfermedad renal poliquística • Enfermedad renal quística medular • Otras nefropatías intersticiales familiares • Endocrinopatías (hiperparatiroidismo, hipotiroidismo)

V. EPIDEMIOLOGÍA DE LA GOTA

V.1. PREVALENCIA E INCIDENCIA

La prevalencia de la gota oscila entre el 0,03% (Nigeria, hombres) y el 15% (Taiwán, aborígenes), con un valor promedio del 1-2% en los países occidentales (12). Su incidencia se estima en aproximadamente un 1 ó 2 por 1.000 (13, 14). En cualquier caso, es importante tener en cuenta que en los estudios sobre epidemiología de la gota no se aplican los criterios diagnósticos, sino que en la mayoría de los casos las estimaciones se realizan en base a un diagnóstico auto-referido por los sujetos o a partir de datos existentes en bases de datos administrativas –y que pueden variar desde un diagnóstico, a una prescripción de alopurinol, o un valor elevado a de ácido úrico según distintos puntos de corte–, lo que en general muestra baja concordancia con los criterios diagnósticos (15).

La epidemiología de la gota está estrechamente relacionada con la de la hiperuricemia, su principal factor de riesgo. La prevalencia de hiperuricemia se encuentra en torno al 10%; aproximadamente un 10% de los individuos con hiperuricemia desarrolla gota y entre un 80 y 90% de los pacientes con gota tienen hiperuricemia (12).

Algunos autores afirman que se está produciendo un incremento en la incidencia de la gota, aunque la validez de los estudios en los que se basan es baja (16, 17). De todas formas, dada la fuerte asociación de esta enfermedad con factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y con la edad, es lógico pensar que la prevalencia si puede estar en aumento (18).

V.2. IMPACTO

La carga de enfermedad de la gota crónica 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 (19-25). Los resultados de algunos estudios de comparación de costes entre pacientes con gota y controles muestran una diferencia de 134 dólares por mes ($p < 0,001$) y de más de 8 mil dólares en un período de 5 años (26). Los costes en que incurren los pacientes con gota están relacionados fundamentalmente con la hospitalización, debida probablemente a las comorbilidades asociadas. En la gota refractaria, el coste sanitario incremental puede llegar a ser de hasta 10.000 dólares anuales, de los que el 40% está directamente relacionado con la gota (27). Por otra parte, la gota afecta negativamente a la productividad laboral, especialmente en pacientes refractarios al tratamiento hipouricemiante (25).

V.3. FACTORES DE RIESGO

La gota es de cuatro a seis 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 (12,14, 28-31). Las mujeres raramente presentan ataques de artritis gotosa antes de la menopausia. El prototipo 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 con consumo habitual de alcohol.

En la tabla 4 se muestran los elementos que se han barajado como posibles factores de riesgo o de protección de gota. Es importante señalar que incluso en los casos con una relación más clara, la medida de asociación (OR, *odds ratio*) no alcanza el valor de 3 ó sólo se demuestra en los quintiles de mayor exposición, no habiéndose descartado posibles asociaciones indirectas por variables no medidas.

Tabla 4. Factores de riesgo de gota.

Riesgo alto	Riesgo incierto	Posible factor protector
Dietas ricas en purinas de origen animal (32)	Dietas ricas en purinas de origen vegetal (32)	Lácteos (32)
Alcohol (14, 33-37)	Leche en polvo	Cerezas (38)
Diuréticos (14, 39, 40)	Región 1q21 del cromosoma 1 (41)	Vitamina C (42)
Ciclosporina en trasplantados (43-47)	Región 1q21 del cromosoma 1 (41)	Café, incluido el descafeinado (48, 49)
Gen SLC2A9 (codifica transportador de glucosa y fructosa GLUT9)(50).	Polimorfismo repetido del gen del receptor de estrógeno timina-adenina en el cromosoma 6q25.1 (51)	SLC22A12 (codifica URAT1, un transportador renal de ácido úrico tubular) (52, 53)

V.4. COMORBILIDADES

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 (14). El síndrome metabólico, así como sus componentes (hiperglucemia/diabetes, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol-HDL bajo, hipertensión arterial (HTA) y riesgo de eventos ateroscleróticos), se asocia independientemente con la hiperuricemia y la gota (54-56). Los resultados de un estudio sobre la relación temporal entre gota y síndrome metabólico demostraron que el primer ataque puede preceder al diagnóstico de las alteraciones metabólicas y enfermedades asociadas hasta en el 90% de los casos (55). La gota es más frecuente en obesos (57-59), y hasta el 54% de los pacientes con gota son obesos (55). Diversos estudios han evaluado la asociación entre HTA e hiperuricemia, lo que ha permitido observar que la mitad de los pacientes hipertensos no tratados tienen hiperuricemia (13, 58-62). Del mismo modo, existen numerosos estudios que también apoyan la asociación entre enfermedad cardiovascular y gota, incluso con mortalidad (63-69). Además, hasta un 15% de los pacientes con gota presentan diabetes y hasta un 37% hiperglucemia en algún momento

(55). 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%.

VI. DIAGNÓSTICO

VI.A. CLÍNICO

Han pasado más de tres siglos desde la primera descripción de cristales de UMS en material procedente de un tofo (70), y más de 50 años desde su demostración en líquido sinovial y su implicación patogénica en la gota (71). A pesar del tiempo transcurrido y de la relativa facilidad del diagnóstico de certeza de esta enfermedad (72, 73), la realidad clínica habitual, tanto en AP como en especializada, es que el diagnóstico se establece mayoritariamente por mera impresión clínica o por criterios de clasificación (74-77). En una muestra representativa de los servicios de Reumatología españoles, el 74% de los diagnósticos de gota se realizaron por impresión o criterios clínicos (75).

VI.A.1. Patrón oro

Recomendación 1: El diagnóstico definitivo de gota se basa en la identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o material tofáceo (NE 2b; GR B; GA 100%).

La **identificación de cristales de UMS** en una muestra de líquido sinovial (LS) o de aspirado de un tofo permite establecer un diagnóstico irrefutable de gota (73, 78). La visualización de los cristales debe realizarse mediante microscopio óptico provisto de luz polarizada y compensador rojo de primer orden (patrón oro)(73,79,80).

Recomendación 2: En periodos intercríticos, es posible obtener líquido sinovial para establecer el diagnóstico de gota (NE 2b; GR B; GA 100%).

Tanto la obtención de líquido sinovial o material tofáceo, como su estudio para la detección de cristales, son técnicas sencillas y rápidas (72, 79). En líneas generales, una vez obtenida la muestra se colocan unas gotas sobre un portaobjetos; la cantidad a utilizar es mínima para evitar la dispersión del líquido hacia los márgenes al colocar el cubreobjetos (79). El exceso de líquido hace que la muestra sobrepase los límites del cubreobjetos, ensucie el área de trabajo y dificulte la visualización por el movimiento de las células. El porta y el cubreobjetos deben estar limpios, ya que las partículas de polvo pueden ser muy birrefringentes y causar confusión en observadores poco experimentados (81). El estudio microscópico no requiere ninguna preparación de la muestra pero debe realizarse lo antes posible tras su obtención. En caso contrario se sellarán los bordes del cubreobjetos con esmalte de uñas transparente para impedir que la muestra se seque y podamos analizarla posteriormente (79). Otra opción alternativa es refrigerar la muestra a 4°C, preferiblemente en un tubo con EDTA; este

procedimiento ha demostrado una adecuada detección de cristales intracelulares tras 72 horas de almacenamiento (82).

El objetivo del estudio de líquido sinovial es determinar la presencia o ausencia de cristales de UMS. Para detectar e identificar los cristales la búsqueda se debe iniciar a 100x ó 200x aumentos, y en caso de duda se puede llegar a los 400x; las búsquedas con aumentos más elevados tienen poca utilidad. Los cristales de urato presentan una morfología variable, frecuentemente acicular, con birrefringencia intensa, elongación negativa (81) y una longitud de entre 3 y 40 μm (83), aunque los procedentes de tofos pueden ser mayores. A pesar de que el patrón oro es el microscopio óptico con filtros polarizados con compensador rojo de primer orden, el análisis con un microscopio con luz ordinaria puede facilitar la detección de cristales de UMS y su diferenciación con los de pirofosfato cálcico por su morfología, siendo posible establecer un diagnóstico provisional (84). Los filtros polarizados permiten valorar la presencia y la intensidad de la birrefringencia; todos los cristales de UMS presentan birrefringencia intensa, mientras que solamente uno de cada cinco de los de pirofosfato cálcico muestra esta característica y siempre de forma débil. El compensador rojo de primer orden permite clasificar el tipo de birrefringencia (positiva o negativa) según el color del cristal y su relación con el eje del compensador (85).

En algunas ocasiones, especialmente tras artrocentesis de articulaciones pequeñas asintomáticas, la cantidad de líquido aspirado es mínima. A pesar de ello, antes de desechar la jeringa tras una punción aparentemente infructuosa, es importante presionar con fuerza el émbolo contra el portaobjetos en varias ocasiones ya que esto puede facilitar la liberación de pequeñísimas muestras cristalinas o líquidas retenidas en el interior de la aguja. La aspiración de algunas gotas de alcohol con la jeringa antes de presionar el émbolo sobre el portaobjetos también puede ser útil para extraer pequeñas cantidades de muestra.

En los enfermos con artritis gotosa se pueden encontrar cristales de UMS en articulaciones con signos inflamatorios actuales o previos. Según los resultados de diferentes estudios, la sensibilidad varía entre el 85% y el 95% en articulaciones inflamadas (71, 80, 83) y entre el 52 y el 100% en articulaciones asintomáticas con antecedentes de inflamación (71, 80, 86-92). Además, en algunas ocasiones pueden encontrarse cristales de UMS en articulaciones que nunca han estado inflamadas (sensibilidad entre 22% y 66%) (86,89, 91). La probabilidad de identificar cristales de UMS disminuye a medida que aumenta el tiempo transcurrido desde el último episodio de artritis, la duración del tratamiento reductor de la uricemia y la efectividad en la reducción de la uricemia (90, 91).

Aunque es una situación infrecuente, un primer estudio de líquido sinovial sin hallazgo de cristales de UMS no excluye de manera definitiva el diagnóstico de gota, ya que pueden encontrarse en un estudio posterior (93, 94). Los principales motivos de error en la identificación de estos cristales se describen en la tabla 5 (81, 94).

Diversos estudios han evaluado la fiabilidad del laboratorio en la identificación de cristales en líquido sinovial; en general los resultados fueron muy pobres en los laboratorios que realizaban el procedimiento de manera habitual (95-98). No obstante, es importante mantener cierta prudencia en la interpretación de estos datos debido a la falta de información sobre factores clave como la formación y experiencia de los observadores, la técnica utilizada y el tipo de microscopio empleado. Además, se ha comprobado que el entrenamiento de los observadores aumenta considerablemente la concordancia del procedimiento. Los resultados de un estudio publicado en 2005 demostraron que la sensibilidad y la especificidad de la identificación de cristales de UMS en 64 muestras de LS analizadas por tres personas sin experiencia previa fue superior al 95% tras un breve periodo de formación (99). Por

consiguiente, estos resultados subrayan la importancia del entrenamiento del personal sanitario responsable del análisis de líquido sinovial.

Recomendación 3: En casos de artritis no filiada se debe incluir la gota dentro del diagnóstico diferencial (NE 5; GR D; GA 92%).

Recomendación 4: La presencia de cristales de UMS no descarta la presencia de infección concomitante (NE 3a; GR C; GA 92%).

La presencia de cristales de UMS en el líquido sinovial no descarta la coexistencia de otra patología. Aunque es infrecuente, en algunas ocasiones se pueden identificar cristales de UMS y de pirofosfato cálcico en la misma articulación. Esta consideración debe ser especialmente importante en casos de sospecha de artritis séptica, planteados especialmente ante la existencia de otros factores de riesgo, formas clínicas no típicas, diferentes a ataques de gota previos o la edad avanzada de los pacientes (81, 100, 101). Las artritis sépticas pueden aparecer en el seno de articulaciones con afectas por la gota, en cuyo caso los cristales de UMS seguirán detectándose en el LS, por lo que en ausencia de un cultivo la infección puede pasar desapercibida.

Recomendación 5: El “cuadro clínico” y los niveles de ácido úrico sérico ni excluyen ni confirman el diagnóstico de gota (NE5; GRD; GA 77%).

VI.B. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

Existen tres criterios clásicos de clasificación de gota publicados hace más de treinta años (tabla 6) (102, 103), y dos propuestas recientes de reglas diagnósticas (104, 105). A pesar del tiempo transcurrido desde su publicación, no se ha realizado por el momento ningún estudio de validación adecuada de los criterios clásicos. En este sentido, los índices de validez demostrados no superan el 70% y el 77% para la sensibilidad y valor predictivo positivo, respectivamente, en una población con monoartritis atendida en un servicio de Reumatología(106).

Los **criterios ACR**, publicados en 1977 (103) y definidos en su momento como criterios preliminares de clasificación, son los más utilizados (107). Para el desarrollo de estos criterios se emplearon como casos enfermos de gota y como controles pacientes con “pseudogota”, artritis reumatoide o artritis séptica, diagnosticados en ambas situaciones por un reumatólogo. No se consensuaron los diagnósticos, y los datos disponibles sobre la población incluida son escasos. Los resultados de un estudio posterior han demostrado que estos criterios tienen una validez limitada en pacientes con monoartritis y sospecha de gota, según el médico de familia, con valores de sensibilidad de 80%, especificidad de 64%, valor predictivo positivo de 80% y negativo de 65% (108).

Además de los criterios ACR, también se dispone de las **recomendaciones EULAR** sobre el diagnóstico de gota (73) basadas en la evidencia científica y en la opinión de expertos (tabla 7).

No obstante, una de las debilidades de estas recomendaciones es que una parte importante de los estudios utilizados en su elaboración consideran el diagnóstico clínico como patrón oro.

Recientemente se han combinado los criterios ACR y las recomendaciones EULAR para identificar los elementos compartidos y formular una nueva propuesta de criterios diagnósticos (105)(tabla 6). El valor diagnóstico de esta nueva propuesta ha sido evaluado en una población mejicana en la que se compararon pacientes con gota -confirmada por demostración de cristales- con enfermos diagnosticados de artritis reumatoide (AR), artrosis o espondiloartropatías (109). La presencia de 4 o más de los nuevos criterios propuestos consigue valores de sensibilidad y especificidad de 97,3% y 95,6% respectivamente, con una razón de verosimilitud positiva de 22,1. Aunque inicialmente los resultados parecen extraordinarios, es importante subrayar el elevado riesgo de sesgo de selección de este estudio, ya que la población gotosa está formada por casos graves –tanto por el país de origen como por ser pacientes derivados a un hospital terciario– y los controles corresponden a pacientes con distintas enfermedades reumáticas ya establecidas. Por estos motivos, antes de recomendar la difusión de su aplicación es necesario realizar estudios de validación en un amplio espectro de población.

Por otra parte, en atención primaria (AP) se ha desarrollado una regla para la clasificación de los episodios de artritis aguda sin requerir un análisis de líquido sinovial(104). Este modelo diagnóstico se elaboró a partir de los datos de 382 pacientes que acudieron a AP con monoartritis y mayoritariamente en la primera metatarsofalángica. Incluye 7 variables clínicas y de laboratorio ponderadas con una puntuación máxima de 13 (tabla 8). Los autores sugieren 2 puntos de corte: las puntuaciones ≤ 4 hacen muy improbable el diagnóstico de gota mientras que las ≥ 8 suponen un diagnóstico de gota probable. Las puntuaciones intermedias se consideran indefinidas. La capacidad de estos criterios para descartar gota es muy buena (para puntuaciones ≤ 4 la razón de probabilidad negativa es de 0,01); sin embargo, su valor para el diagnóstico es escaso, con una verosimilitud positiva de 2,66 para puntuaciones ≥ 8 , escasamente mejores que los criterios clínicos individuales que incorpora. Además se desconoce su aplicabilidad en presentaciones clínicas diferentes a la estudiada, como poliartritis, artritis en Servicios de Urgencias, etc.

La hiperuricemia se define como la elevación de los valores de urato en plasma por encima de su concentración límite de solubilidad en condiciones fisiológicas. Este valor es de 6,8 mg/dL (110). La hiperuricemia mantenida es un factor necesario para la aparición de gota y tradicionalmente se ha utilizado para su diagnóstico. Sin embargo, la hiperuricemia es una alteración metabólica frecuente –sobre todo en varones por encima de los 40 años– y sólo una minoría de pacientes con hiperuricemia, especialmente con niveles de urato moderados (7-8,9mg/dL), desarrollarán un episodio agudo de gota en 5 años (111). Por ello, aunque es una condición necesaria, la hiperuricemia mantenida no es suficiente para establecer el diagnóstico. Además, los niveles normales de urato en plasma no descartan la presencia de gota, especialmente si la determinación se ha realizado durante un ataque de artritis, ya que en estas situaciones la uricemia puede descender hasta normalizarse u ocasionalmente incluso hasta niveles de hipouricemia (112-115).

El patrón de monoartritis aguda de instauración rápida, con eritema y localización en articulaciones de miembros inferiores es muy sugerente de artritis cristalina (aunque no es específico de gota). En caso de podagra recurrente con hiperuricemia, un diagnóstico clínico puede ser razonablemente preciso (73), pero nunca definitivo. En las presentaciones más atípicas, como la oligoarticular o la poliarticular, aumenta mucho la probabilidad de error diagnóstico (77, 116). Al igual que la hiperuricemia, un cuadro clínico compatible no garantiza el diagnóstico definitivo de gota.

Se ha sugerido que la aplicación de hielo tópico sobre la articulación inflamada puede ayudar a diferenciar la artritis gotosa de otras artropatías (117). Sin embargo, esta afirmación se basa en los resultados de un único estudio retrospectivo llevado a cabo con pocos pacientes que presentaban dolor articular con o sin inflamación, por lo que el riesgo de sesgo es elevado.

Tabla 5. Errores en la identificación de cristales de urato monosódico (UMS).

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

Tabla 6. Criterios de clasificación.

Tipo de criterio	Número necesario	Definición
Gota primaria	Cualquiera de los 3 siguientes	A. Cristales de UMS en líquido sinovial B. Tofo con cristales de urato (demostración química o microscopía de luz polarizada) C. Presencia de al menos 6 criterios clínicos, analíticos o radiológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Más de un ataque agudo • Inflamación desarrollada en un día • Ataque de artritis monoarticular • Dolor o hinchazón de la 1ª MTF • Artritis aguda unilateral del tarso • Sospecha de tofo • Hiperuricemia • Hinchazón de 1 articulación (Rx) • Quiste subcondral (Rx) • Cultivo negativo de líquido articular durante el ataque agudo
Roma	Al menos 2 de los 4 siguientes	A. Niveles de urato >7 mg/dL en varones ó >6 mg/dL en mujeres B. Tofo C. Presencia de cristales de UMS en líquido sinovial o tejidos D. Historia de ataques de dolor e inflamación con remisión en 1-2 semanas
Nueva York	Cristales de UMS en LS o al menos 2 de los siguientes:	A. Antecedentes de al menos dos ataques de dolor e inflamación con remisión en 1-2 semanas B. Historia u observación de podagra C. Presencia de tofos D. Buena respuesta a colchicina: reducción mayoritaria de los signos inflamatorios en las primeras 24 h del tratamiento
Diagnóstico clínico	Al menos 4 de los siguientes:	A. Más de 1 ataque de artritis aguda B. Ataque mono u oligoarticular C. Progresión rápida del dolor y de la tumefacción en 24 h D. Podagra E. Eritema F. Tarsitis unilateral G. Tofo probable H. Hiperuricemia (>7 mg/dL en varones ó >6 mg/dL en mujeres)

Abreviaturas: UMS= urato monosódico; MTF= articulación metatarsal-falángica; RX= radiografía simple; LS= líquido sinovial; h= horas; mg= miligramo; dL= decilitro.

Tabla 7. Valor diagnóstico de diferentes pruebas (73).

Prueba diagnóstica	Patrón de comparación	Sensibilidad	Especificidad	RV positiva
Articulación dolorosa e inflamada, de inicio brusco y limitada a las dos semanas previas	Gota clínica	0,98 (0,95-1,02)	0,23 (0,1-0,35)	1,27 (1,08-1,5)
Eritema	Gota clínica	0,92 (0,88-0,96)	0,62 (0,58-0,66)	2,44 (2,19-2,73)
Podagra	Gota clínica	0,96 (0,91-1,01)	0,97 (0,96-0,98)	30,64 (20,51-45,77)
Tofo definitivo	Gota clínica	0,30 (0,24-0,36)	0,99 (0,99-1,00)	39,95 (21,06-75,79)
Tofo probable	Gota clínica	0,20 (0,13-0,27)	1,00 (0,99-1,00)	33,99 (10,71-107,85)
Cristales en episodio de inflamación aguda	Gota clínica	0,84 (0,77-0,92)	1,00 (0,99-1,00)	566,6 (35,5-9053,5)
Cristales en gota intercrítica	Cristales	0,70 (0,50-0,87)	0,95 (0,83-1,08)	15,13 (0,99-229,95)

Abreviaturas: RV= Razón de verosimilitud.

Tabla 8. Regla diagnóstica para Atención Primaria sin análisis de líquido sinovial.

	Puntuación
1. Sexo varón	2,0
2. Ataque de gota (autodeclarado)	2,0
3. Afectación de primera articulación metatarsofalángica	0,5
4. Inflamación máxima en 1 día	1,0
5. Eritema sobre la articulación	2,5
6. Comorbilidad: HTA o enfermedad cardiovascular*	1,5
7. Concentración de urato en plasma >5,88mg/dL	3,5
	Máximo 13
≤4: Gota improbable ≥8: Gota probable	

*Enfermedades cardiovasculares: angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio o enfermedad vascular periférica.

Abreviaturas: HTA= hipertensión arterial; mg= miligramo; dL= decilitro.

VI.C. TÉCNICAS DE IMAGEN

El empleo de técnicas de imagen puede incluir la radiografía simple, la ecografía de alta resolución (ECOAR), la tomografía computarizada (TAC), la tomografía computarizada de energía dual (TCED), y la resonancia nuclear magnética (RMN). Por ahora, sólo la medida de los tofos mediante ecografía y RMN cumplen (119, 120) el filtro OMERACT para poder ser consideradas medidas de desenlace para el tratamiento reductor de la uricemia.

No hay estudios sobre la sensibilidad al cambio de la medición de los tofos con TAC, TCED o radiografía simple durante el tratamiento reductor de la uricemia, si bien la TCED parece inicialmente una técnica con reproducibilidad muy elevada. Por último, no se ha evaluado aún la utilidad diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con gota.

VI.C.1. Radiografía simple

Recomendación 6: No se recomienda la realización de radiografía simple, TAC ni RMN para establecer el diagnóstico de la gota (NE 2b; GR B; GA 77%).

La radiografía simple tiene un papel muy limitado en las fases incipientes de la enfermedad. De hecho, considerados globalmente, sólo el 45% de los pacientes con gota tienen hallazgos radiográficos que generalmente aparecen en las fases avanzadas (121). Durante los episodios agudos de inflamación el único hallazgo, aunque inespecífico, es un aumento del volumen y la densidad de las partes blandas periarticulares, que refleja cambios inflamatorios secundarios al depósito de cristales en la membrana sinovial o en la superficie del cartílago articular y que desaparecen tras la resolución del ataque agudo.

Durante la fase crónica de la enfermedad, los depósitos de cristales producen aumentos de densidad nodular de las partes blandas periarticulares y erosiones del hueso subyacente, típicamente en el margen de las pequeñas articulaciones de manos y pies, sobre todo de la primera metatarsofalángica. Estos tofos no son detectables por radiografía simple hasta que alcanzan un tamaño de entre 5-10 mm. Los resultados de un estudio transversal sobre 78 articulaciones metatarsofalángicas del primer dedo demostraron que el rendimiento de la radiografía simple para la detección de erosiones era menor que el de la ecografía (22 articulaciones *versus* 52) (122). Las calcificaciones intratofos no son frecuentes y, en caso de presentarse, suelen ser de localización periférica (120). En pacientes sin tratamiento hipouricemiante se ha estimado una prevalencia acumulada de tofos intraóseos en la radiografía simple del 40%, 55% y 70% a los 5, 10 y 15 años de seguimiento, respectivamente (123).

Las proyecciones oblicuas facilitan la detección de erosiones. Las erosiones óseas suelen tener morfología ovoide, apariencia quística y margen escleroso, estando orientadas habitualmente sobre el eje longitudinal del hueso. Otra característica típica es la presencia de bordes colgantes, o imagen en tejadillo, y la ausencia de osteopenia periarticular asociada (122). En cuanto a su localización, las erosiones pueden ser intraarticulares, paraarticulares o situarse a una distancia considerable de la articulación. Las intraarticulares suelen comenzar en el margen articular y progresar hacia el centro; por el contrario, las paraarticulares tienden a ser excéntricas y localizarse por debajo de los tofos (120).

Un hecho diferencial con la AR es que la densidad ósea y el espacio articular suelen estar preservados hasta fases tardías de la enfermedad, en las que las erosiones pueden provocar una destrucción articular extensa (120).

En ocasiones se pueden ver cambios óseos proliferativos, con aspecto de porra o garrote (*club-shaped*) de los metatarsianos, metacarpianos y falanges, crecimiento del proceso estiloides cubital, reacción perióstica y engrosamiento diafisario (125).

La radiografía simple también permite detectar calcificaciones intraóseas, puntiformes o circulares, frecuentemente localizadas en región subcondral o subligamentaria, lo que obliga a establecer el diagnóstico diferencial con los encondromas o los infartos óseos. En algunas ocasiones se pueden visualizar tofos intraóseos, como áreas líticas de bordes generalmente bien delimitados (126), y condrocalcinosis, presentes en el 5% de pacientes con gota.

El nivel de afectación radiográfica se puede estudiar mediante una versión modificada del índice de Sharp/van der Heijde, que valora la presencia de erosiones óseas y el estrechamiento del espacio articular en las mismas articulaciones que en la AR más las interfalángicas distales (127). Se ha demostrado que este índice es reproducible y tiene capacidad de discriminación entre las fases precoz y tardía de la enfermedad, mostrando además una elevada correlación con la capacidad funcional (127).

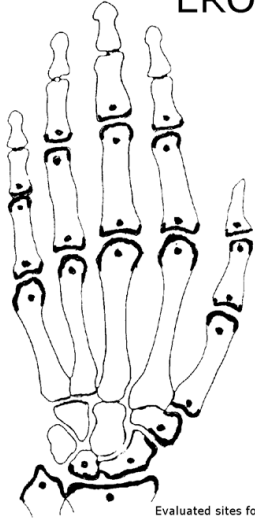
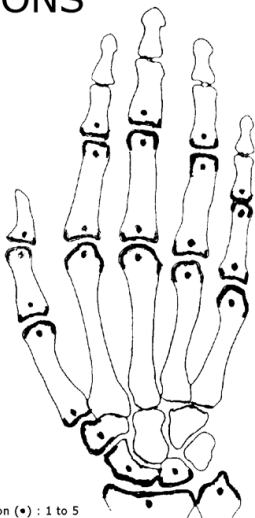
En la AR las erosiones se valoran en 32 articulaciones de las manos y 12 de los pies. En el caso de la gota se exploran 42 articulaciones de las manos y 22 de los pies. Las erosiones se evalúan sobre una escala de 0 a 5 puntos para cada articulación de las manos y de 0 a 10 para las de los pies. Por consiguiente, la puntuación total de las erosiones (suma de todas las articulaciones) puede alcanzar un valor máximo de de 280 en la AR y de 430 en la gota (tabla 9).

En relación a la disminución del espacio articular, se valoran 30 articulaciones de las manos y 12 de los pies en el caso de la AR y las mismas, más las interfalángicas distales, en el caso de la gota (40 para las manos y 22 para los pies). La escala de valoración de cada articulación va de 0 a 4. Por consiguiente, puede alcanzarse una puntuación máxima de 168 para la AR y de 248 para la gota.

Gráfico 1. Índice de Sharp/van der Heijde: evaluación de erosiones.

Initials of the patient's name : _____ Date : _____ Visit : 1 2 3 4 5
 File CHUS : _____

EROSIONS

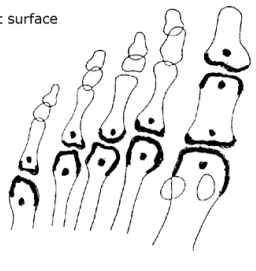
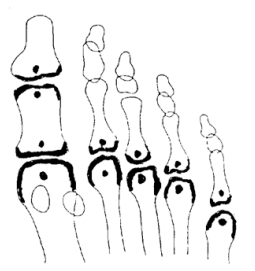



Score
 Hands : _____
 Feet : _____
 Total : _____

SCORE

1 = Discreet lesion
 2 to 4 = Surface dependant
 3 = Reaches >50% of the joint surface
 5 = Bone collapsus

P.S. The erosion noted can be caused by R.A. and arthrosis.

Evaluated sites for erosion (•) : 1 to 5

Evaluated sites for erosion (•) : 1 to 10 (5 for each side of the joint)

Signature of the evaluator _____ Date of the evaluation _____

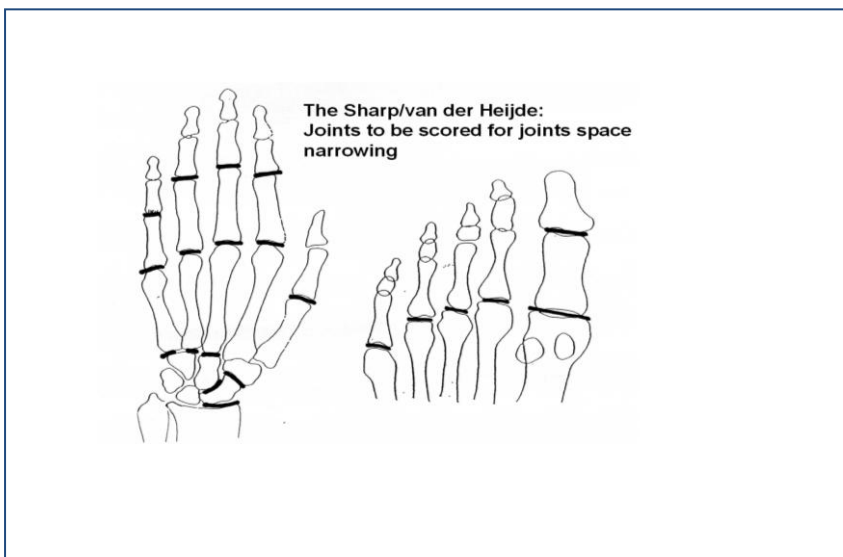
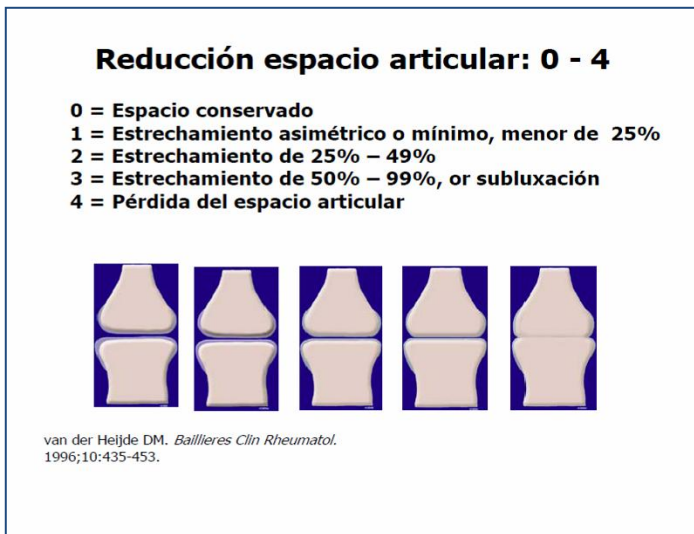


Gráfico 2. Reducción del espacio articular.



VI.C.2. Tomografía computarizada y tomografía computarizada de doble energía

Recomendación 6: No se recomienda la realización de radiografía simple, TAC ni RMN para establecer el diagnóstico de la gota (NE 2b; GR B; GA 77%).

Consultar **RS1**.

La TAC permite una excelente visualización de los tofos. Los cristales de UMS tienen una densidad de entre 150-200 Unidades Hounsfield, lo que puede ser útil para el diagnóstico diferencial con otros nódulos subcutáneos (125).

La capacidad de estas técnicas para detectar erosiones es superior a la de la radiografía simple y la resonancia, siendo el mejor método de evaluación de las lesiones óseas. Se ha demostrado que existe una elevada correlación entre la presencia de erosiones y de tofos. De hecho, se encuentra tofo intraóseo hasta en el 81,8% de las articulaciones con erosiones óseas pequeñas y en el 100% de las de tamaño superior a 7,5 mm (125, 128).

Por otra parte, la TAC también es útil para dirigir la aspiración, detectar complicaciones de la enfermedad, o identificar tofos en localizaciones profundas no accesibles por otros procedimientos (129). Se ha desarrollado un sistema de puntuación de las lesiones óseas mediante TAC (130), aunque aún debe ser validado.

La TCED se está utilizando con elevados índices de sensibilidad, reproducibilidad y precisión diagnóstica. Este tipo de tomografía utiliza dos tubos de rayos X que funcionan simultáneamente, aunque con diferente kilovoltaje (80 y 140 kvp). El método se basa en el distinto comportamiento de la materia en función de diversos parámetros como la carga energética y la composición, lo que facilita el diagnóstico diferencial entre los depósitos de urato en las partes blandas y otro tipo de depósitos (cálcicos, distróficos) (131-133). El procesamiento posterior permite la reconstrucción volumétrica en 3D de los tofos e imágenes secuenciales codificadas en color según los componentes de los nódulos (134).

Una de las limitaciones de la TAC es la exposición del paciente a las radiaciones ionizantes. En este sentido, se están realizando estudios con dosis inferiores a 1 mSv, es decir, por debajo de la dosis máxima permitida en la población general para exposición a radiación de origen natural (132).

VI.C.3. Resonancia Magnética Nuclear

Recomendación 6: No se recomienda la realización de radiografía simple, TAC ni RMN para establecer el diagnóstico de la gota (NE 2b; GR B; GA 77%).

Consultar **RS1**.

Aunque los hallazgos no son totalmente específicos, la RMN permite valorar la presencia de depósitos articulares y erosiones óseas. Además, la realización de RMN tras infusión IV de gadolinio facilita el estudio de los cambios inflamatorios de la membrana sinovial y la detección de lesiones estructurales asociadas, como la patología meniscal o ligamentaria, que pueden plantear confusión con clínica crónica asociada al depósito de urato.

La RMN tiene especial utilidad en pacientes con tofos solitarios, sin enfermedad articular, que pueden plantear diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos, sinovitis villonodular pigmentada, y enfermedades granulomatosas como micosis o tuberculosis, o en tofos con importante reacción inflamatoria que pueden simular una artritis séptica o una osteomielitis (135).

Los tofos se visualizan como masas situadas en partes blandas, de señal variable media-baja, heterogéneos en secuencias T2, y típicamente hipointensos y homogéneos en secuencias T1 (136). Tras la administración de contraste IV puede visualizarse un realce alrededor de la imagen nodular, denominado corona, debido al aumento de la vascularización asociada al tejido de granulación.

La localización de los tofos es variable, pudiendo observarse tofos intratendinosos, intraligamentosos, intrasinoviales, intraóseos, o extraligamentosos paraarticulares. Además, en general tienden a depositarse siguiendo los planos fasciales y compartimentales y no de forma radial (136).

A medida que los tofos aumentan de volumen aparecen calcificaciones y osificaciones que pueden provocar rupturas tendinosas, compresión nerviosa y miopatía secundaria por denervación, entidades todas ellas que pueden ser diagnosticadas con RMN. Esta técnica de imagen también facilita el diagnóstico diferencial con otras entidades asociadas a masas hipointensas paraarticulares como los xantofibromas, o tumores fibroblásticos benignos, que habitualmente no cursan con edema circundante (135).

Al igual que en la radiografía simple y la TAC, en la RMN las erosiones aparecen en localización paraarticular, subyacente a los tofos. La imagen se caracteriza por tener borde escleroso, baja intensidad y osteofitos colgantes, pudiendo acompañarse de edema óseo de vecindad. La RMN es muy útil para valorar el estado de la sinovial. En condiciones normales esta estructura es prácticamente imperceptible con su realce filiforme. En los casos de sinovitis gotosa, se visualiza un engrosamiento difuso o focal de la sinovial con señal media-baja en las secuencias T2, que plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades como la sinovitis villosa nodular pigmentada, la artropatía amiloide o hemofílica, y las sinovitis crónicas como la AR. Los medios

de contraste producen un intenso realce lineal, nodular o mixto, de espesor superior a 2-3mm (137).

La RMN ha demostrado cumplir el filtro OMERACT como medida de desenlace del tratamiento hipouricemiante (138).

Tabla 9. Utilidad e indicaciones de las pruebas de imagen.

Prueba	Fase aguda	Fase crónica	Filtro OMERACT (120, 139)
Radiografía simple	<ul style="list-style-type: none"> Poca utilidad Diagnóstico diferencial con otros procesos (artritis por pirofosfato) 	<ul style="list-style-type: none"> Detección de erosiones Compromiso del espacio articular Posible detección tofos 	NO
TAC convencional	<ul style="list-style-type: none"> Poca utilidad Diagnóstico diferencial con otros procesos 	<ul style="list-style-type: none"> Detección de erosiones Valoración del espacio articular Detección y cuantificación volumétrica de tofos 	NO
TAC doble energía	<ul style="list-style-type: none"> Composición de UMS de masas paraarticulares que apoyan el diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> Mismas ventajas que el TAC convencional Monitorización del tratamiento hipouricemiante mediante la medición volumétrica de los tofos 	NO
RMN	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico diferencial con otros procesos 	<ul style="list-style-type: none"> Detección de tofos, erosiones y afectación de otras estructuras articulares Valoración de la sinovial y de la inflamación Monitorización de la respuesta al tratamiento hipouricemiante 	SÍ

Abreviaturas: TAC= tomografía axial computarizada; RMN= resonancia magnética nuclear.

VI.C.4. Ecografía

Recomendación 6: No se recomienda la realización de radiografía simple, TAC ni RMN para establecer el diagnóstico de la gota (NE 2b; GR B; GA 77%).

Recomendación 7: La ecografía ayuda al diagnóstico de la gota; la visualización de cristales es la que establece el diagnóstico definitivo (NE 4; GR C; GA 75%).

Recomendación 8: La punción dirigida por ecografía facilita la obtención de líquido u otras muestras para establecer el diagnóstico de gota (NE 4; GR C; GA 100%).

Consultar **RS1**.

En los últimos años se ha producido un importante avance en el conocimiento y la aplicación de la ecografía al estudio de las enfermedades reumáticas. Esta técnica de imagen ofrece múltiples ventajas entre las que destacan la ausencia de radiación, su reducido coste económico en comparación con la RMN y la TAC, los datos adecuados de reproducibilidad, la buena aceptación por el paciente, su elevada resolución, la posibilidad de exploración en tiempo real y su eficacia como método diagnóstico. En el caso de la gota, además de permitir

la visualización de las estructuras anatómicas normales y patológicas, la ecografía ofrece información sobre el flujo vascular de los tejidos explorados.

A pesar de no estar incluida en las recomendaciones publicadas hasta la fecha para el diagnóstico de gota (73), la ecografía es un procedimiento ideal para detectar material cristalino en los tejidos blandos. Debido a sus propiedades físicas, los cristales de UMS depositados en las articulaciones reflejan las ondas de ultrasonido con más intensidad que los tejidos en los que se sitúan, lo que permite una sencilla visualización y convierte a este procedimiento en una técnica de detección precisa. Además, mejora la eficacia de las artrocentesis dirigidas al facilitar la selección de las zonas de extracción de líquido sinovial para la identificación de cristales. Por todas estas razones, los profesionales que trabajan con ecografía proponen su utilización como herramienta útil para el diagnóstico de gota.

VI.C.4.1. ¿Por qué es necesaria la ecografía en el diagnóstico de gota?

Debido a su reciente introducción como método de diagnóstico para la gota, no se ha logrado todavía una difusión suficiente de las ventajas de la ecografía ni una generalización de su uso en esta enfermedad, existiendo un gran desconocimiento entre los clínicos acerca de las posibilidades que ofrece. En consecuencia, quizás lo primero que habría que plantearse es si la ecografía es necesaria para el diagnóstico de gota.

Según las recomendaciones EULAR, el diagnóstico de gota debe basarse fundamentalmente en la demostración de cristales de UMS en el líquido sinovial o en los tofos de los pacientes (73). Sin embargo, la realidad de la práctica clínica está muy lejos de esta recomendación. Los resultados del GEMA (75), un estudio sobre variabilidad en el diagnóstico y tratamiento de la gota en nuestro país, revelaron que sólo el 25,7% de los 804 pacientes analizados habían sido diagnosticados mediante demostración de cristales de ácido úrico, habiéndose observado hallazgos similares en otros estudios(140). En la mayoría de los casos, el diagnóstico de gota se basa en los criterios de Wallace publicados en 1977 sin análisis previo de su validez. Los resultados de estudios de validación posteriores han mostrado unos índices que distan mucho de la excelencia (sensibilidad 65-68%, especificidad 78-88%, falsos negativos 32%, y falsos positivos 22%) (141), y que obligan a suscribir las recomendaciones EULAR sobre el diagnóstico definitivo mediante demostración de cristales. Estos datos demandan una explicación sobre las posibles razones para no utilizar la visualización de cristales como base del diagnóstico de gota.

La identificación de cristales de UMS ha demostrado ser una prueba sensible y específica para el diagnóstico de gota, pero su detección está condicionada por la forma de presentación de la enfermedad como artritis aguda o en fase asintomática. En el caso de artritis agudas, el examen microscópico del líquido sinovial muestra una sensibilidad del 84% con una especificidad del 100%, mientras que en el aspirado de articulaciones en periodo intercrítico la sensibilidad baja al 70%, manteniéndose una especificidad del 95% (73). En pacientes con hiperuricemia asintomática la posibilidad de detectar cristales es mucho menor, observándose únicamente en uno de cada 19 casos (91). Por otra parte la identificación de cristales presenta una fiabilidad interobservador moderada - buena (valores kappa entre 0,35 y 0,63), lo que no se ajusta a los patrones de excelencia deseable para estos casos (73). Todos estos datos justifican la utilización de los criterios clínicos en la práctica habitual.

Las evidencias comentadas plantean la necesidad de modificar la estrategia diagnóstica de la gota desde dos perspectivas: a) insistencia en la difusión y aplicación de las guías de práctica

clínica y; b) búsqueda de nuevas aproximaciones diagnósticas con parámetros adecuados de validez.

La disponibilidad de nuevos métodos diagnósticos de carácter no invasivo suele gozar de muy buena aceptación por parte de los clínicos y de los pacientes. En este sentido, la ecografía permite identificar fácilmente una serie de lesiones elementales (122, 126, 142-146)(tabla 6) que, aún sin ser patognomónicas, ayudan a definir la existencia de esta enfermedad con una elevada probabilidad post prueba, o a dirigir de forma eficaz la punción diagnóstica.

VI.C.4.2. Validez de las lesiones ecográficas elementales en el diagnóstico de gota

Cada enfermedad presenta unos hallazgos ecográficos concretos. La combinación de determinadas lesiones elementales en ciertas localizaciones nos ayuda a establecer el diagnóstico de los pacientes. En los últimos años se han realizado diferentes estudios para identificar estas lesiones elementales y analizar sus índices de validez (122, 143-146). Los resultados de estos estudios, aunque todavía poco difundidos y valorados por la comunidad médica, permiten establecer un nuevo abordaje para el diagnóstico de gota con parámetros adecuados de precisión y validez.

Se han descrito diferentes lesiones ecográficas elementales asociadas al diagnóstico de gota. Probablemente la más útil y específica es el “**signo del doble contorno**”. Este signo se produce por el refuerzo hiperecoico de la superficie del cartílago hialino debido a la reflexión del ultrasonido al incidir sobre los depósitos de cristales de UMS, un fenómeno físico que hace que los depósitos de urato se visualicen como un aumento de la interfase superficial del cartílago hasta alcanzar un grosor similar al del hueso subcondral. Diferentes estudios han analizado la validez del signo del doble contorno (122,144,146,147). Grassi et al examinaron a un grupo de 60 pacientes (34 con enfermedad por cristales de pirofosfato cálcico y 26 con gota) con diagnóstico confirmado por análisis de líquido sinovial. La exploración ecográfica demostró que el signo del doble contorno sólo aparecía en los pacientes con gota, mientras que los que tenían enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico presentaban agregados hiperecoicos en la capa media del cartílago, paralelos a la cortical ósea, en forma de línea fina irregular o puntiforme (143). Así pues las imágenes ecográficas de condrocalcinosis son claramente diferentes a las de la gota.

El segundo signo o lesión elemental de mayor utilidad en el diagnóstico ecográfico de gota son las **áreas hiperecoicas** situadas en distintas localizaciones, como la sinovial articular, las vainas tendinosas, los tendones u otras partes blandas, y que presentan una sensibilidad del 79% y una especificidad del 95% (145). Los punteados y los agregados hiperecoicos en estos mismos tejidos tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75%. La presencia de áreas hiperecoicas o agregados hiperecoicos confiere a la ecografía una elevada sensibilidad, del 96%, aunque la especificidad baja ligeramente hasta el 73% (145).

La imagen ecográfica de las **erosiones**, otra lesión característica de la gota, corresponde a una discontinuidad de la cortical ósea que aparece en dos planos perpendiculares. La ecografía ha demostrado ser tres veces más sensible que la radiografía simple para la detección de erosiones inferiores a 2 mm ($p < 0,001$) (122). En un estudio de comparación del rendimiento de la ecografía y la radiología convencional para el diagnóstico de gota se obtuvieron unos índices de sensibilidad y especificidad del 31% (32/102 pacientes) y del 93% (55/59 pacientes), para la radiografía simple, frente a valores respectivos de 96% (98/102) y 73% (43/59) para la

ecografía (145). Los autores concluyeron que la ecografía es una técnica mucho más sensible que la radiología simple pero menos específica.

La presencia de punteado hiperecoico en líquido sinovial es un hallazgo característico de las enfermedades por depósito de microcristales, tanto gota como condrocalcinosis, aunque puede aparecer en otros procesos articulares como la artrosis o la AR. Este dato aumenta la sensibilidad diagnóstica pero carece de especificidad (145) (11).

Otra utilidad demostrada de la ecografía es la identificación y medición de tofos. En un estudio sobre caracterización de tofos mediante diferentes técnicas de imagen se observó que la ecografía permitía visualizar la presencia de al menos 1 tofo en las articulaciones en las que la RMN sólo revelaba imágenes de nódulos sugestivos. Además, la aspiración de los nódulos demostró presencia de cristales de UMS en el 83% de los identificados como tofos mediante ecografía (119).

La ecografía Doppler también permite detectar el incremento de flujo vascular en la sinovial, tendones y tofos asociado a la inflamación, por lo que es un procedimiento útil para el diagnóstico de sinovitis o tendosinovitis activa, sintomática o subclínica. Las evidencias demuestran que la señal Doppler es capaz de diferenciar entre sinovial inflamada y no inflamada, tanto en articulaciones asintomáticas de pacientes con gota (10, 148), como en pacientes con hiperuricemia.

Tabla 10. Lesiones ecográficas elementales en la gota.

Lesiones ecográficas elementales en gota
Edema de partes blandas
Signo del doble contorno
Áreas hiperecoicas con o sin sombra posterior
Agregados hiperecoicos
Erosiones corticales óseas
Imágenes puntiformes en el líquido sinovial
Sinovitis: señal Doppler

La utilidad de la ecografía para la **aspiración dirigida** y la identificación posterior de cristales de UMS mejora la rentabilidad diagnóstica de este procedimiento. Con el estudio ultrasonográfico se pueden seleccionar las localizaciones más adecuadas para extraer líquido sinovial o para la aspiración de tofos que permitan la posterior identificación de cristales mediante microscopía. Esta selección no se basa únicamente en la presencia de líquido sinovial, sino también en la magnitud de los depósitos. En pacientes con hiperuricemia asintomática la utilización de la ecografía para estos fines ha permitido aumentar el porcentaje de identificación de cristales hasta el 34,6% (9/26) de los pacientes con hiperuricemia persistente (148).

A pesar de haberse realizado pocos estudios de fiabilidad, los datos disponibles hasta la fecha demuestran resultados buenos o excelentes. En la medición de tofos se han obtenido valores del coeficiente de correlación intraclase superiores a 0,90 para evaluaciones intraobservador, y entre 0,71 y 0,83 para repetibilidad interobservador (147). Los estudios de concordancia interobservador han demostrado valores (kappa) de 0,76 para las lesiones elementales de partes blandas; de 0,87 para la detección de erosiones (122); y de 0,68 para el signo del doble contorno en rodilla (147). Por otra parte, en un análisis reciente entre cinco lectores se han obtenido datos de fiabilidad interlector buenos o excelentes para la detección de erosiones,

doble contorno, áreas hiperecoicas y Doppler, aunque estos resultados no sólo dependen de cada una de las lesiones exploradas, sino también de las distintas articulaciones estudiadas, consiguiéndose resultados superiores en rodillas y primeras metacarpofalángicas (144).

En cuanto a la factibilidad, por el momento se han realizado pocos estudios aunque se ha propuesto la utilización de un índice basado únicamente en el examen de 4 articulaciones y 2 lesiones elementales que ha mostrado buenos índices de validez aparente y de contenido para el diagnóstico de gota, y que permite realizar la exploración de un paciente en tan sólo seis minutos (144).

En resumen, la ecografía es una técnica de imagen introducida recientemente para el diagnóstico de gota. Se han descrito una serie de lesiones ecográficas elementales con una sensibilidad y especificidad que permiten su utilización en el entorno clínico, aunque la especificidad lógicamente es inferior a la del patrón oro (demostración de cristales). Del mismo modo, los datos de fiabilidad son adecuados e incluso superiores a los publicados para la identificación de cristales de ácido úrico en microscopía óptica. Por otra parte, la ecografía mejora la precisión para la realización de punciones dirigidas, lo que aumenta el rendimiento diagnóstico de la aspiración de líquido sinovial o material tofáceo para la identificación posterior de cristales en el estudio microscópico. Finalmente, los datos de factibilidad son todavía limitados, aunque los estudios publicados parecen prometedores.

VII. EVALUACIÓN

La anamnesis y la exploración del paciente con gota deben permitir identificar el estado y la gravedad de la enfermedad, su impacto en la calidad de vida, la magnitud del daño establecido, y la comorbilidad de riesgo asociada (73, 149). De esta manera se podrán tomar las decisiones terapéuticas precisas, a corto y largo plazo, para alcanzar los objetivos del tratamiento: disolver los tofos, evitar los episodios agudos de inflamación, prevenir el daño tisular y conseguir la curación de la enfermedad (149, 150). En la tabla 11 se presenta un formato de historia clínica específica para el paciente con enfermedad por cristales de UMS.

Recomendación 9: En todos los pacientes con gota debe evaluarse tanto la etiología como el mecanismo inductor de la hiperuricemia (NE 5; GR D; GA 92%).

VII.A. EVALUACIÓN GENERAL

Recomendación 10: En la primera valoración de un paciente con gota se debe realizar anamnesis y exploración física completa, general y del aparato locomotor (NE 5; GR D; GA 100%).

En la primera evaluación se realizará **historia clínica completa** en la que se recogerá, entre otros datos, el consumo de tabaco, preferiblemente como paquetes/año, y de alcohol, la fecha de la menopausia en las mujeres, y los hábitos de vida, fundamentalmente relacionados con la práctica de ejercicio físico y la dieta. Todos estos factores son importantes debido a que añaden comorbilidad a la enfermedad y son susceptibles de modificación. Cabe señalar que el tabaquismo no se ha relacionado con la presencia de gota, pero sí con el consumo de alcohol y con el incremento del riesgo cardiovascular observado en estos pacientes (149-151).

Recomendación 11: Se debe prestar especial atención a los factores de riesgo cardiovascular, empleando alguno de los instrumentos de estimación de riesgo disponibles (NE 5; GR D; GA 92%).

Además, se registrará la existencia de **comorbilidades de riesgo cardiovascular, entre ellas** la presencia de los diversos componentes del síndrome metabólico y la función renal (149-152). Es fundamental examinar el riesgo cardiovascular ya que empeora el pronóstico de la gota (153). Para su medición puede emplearse cualquiera de los instrumentos de valoración disponibles; el índice SCORE (154) es uno de los que mejor se adaptan al estilo de vida mediterráneo y está validado en población española con patología reumática (155), pero también puede utilizarse cualquier herramienta específica con la que el médico esté familiarizado, como las tablas de riesgo de Framingham (156). El índice SCORE puede calcularse a partir de los valores de tensión arterial sistólica, colesterol total, edad, sexo, y

hábito tabáquico (157), aunque también existen calculadoras automáticas fáciles de utilizar que incorporan información adicional como la talla, la presencia de diabetes y los antecedentes de evento cardiovascular (158). Del mismo modo, y por idénticas razones, es imprescindible estudiar la presencia de síndrome metabólico. Existen numerosas definiciones de síndrome metabólico, aunque las más utilizadas son la de la Organización Mundial de la Salud (159) y la de la *American Heart Association* (160) (tabla 12). La disminución de la **función renal** es otra de las comorbilidades a tener en cuenta y es objeto de un capítulo específico en esta guía. La identificación y tratamiento de las comorbilidades y de los factores de riesgo relacionados forma parte de la evaluación obligada y del manejo integral del paciente con gota. Por último, y dado que muchos tratamientos pueden asociarse con hiperuricemia, es importante recabar información sobre todos los fármacos que recibe el paciente y que pueden requerir ajuste terapéutico.

Recomendación 12: El panel recomienda evaluar en los pacientes con gota la magnitud del ataque y la gravedad de la enfermedad (NE 5; GR D; GA 92%).

Una vez identificado el estadio clínico de la enfermedad, es fundamental llevar a cabo una evaluación específica. En los episodios agudos se debe valorar el dolor, la afectación articular (número y grado de articulaciones dolorosas y tumefactas), la percepción del estado de salud, tanto por el paciente como por el médico, y el grado de discapacidad (tabla 13). En las formas crónicas es preciso determinar el nivel sérico de urato, la frecuencia e intensidad de los ataques, la presencia de tofos, el dolor, la calidad de vida, la capacidad funcional, la afectación articular (número y magnitud de articulaciones dolorosas y tumefactas), y la valoración general del estado de salud por parte del paciente (tabla 14). En opinión del panel de expertos esta evaluación, diseñada por OMERACT para el seguimiento de pacientes participantes en ensayos clínicos, puede utilizarse en la práctica clínica habitual si se considera que los dominios estudiados son objetivos terapéuticos definidos.

VII.B. EVALUACIÓN ESPECÍFICA

Recomendación 13: 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), la presencia de tofos, el dolor, la calidad de vida, la capacidad funcional, y la valoración general del estado de salud (NE 5; GR D; GA 92%).

Una vez identificadas las características generales del paciente, es importante llevar a cabo un estudio específico de la enfermedad por cristales de UMS. Desde el año 2002 el grupo OMERACT trabaja en la definición de las áreas de salud a evaluar y en el diseño de instrumentos de medición. Según este grupo, los dominios que deben estudiarse en pacientes con manifestaciones agudas y crónicas de gota deben ser cinco y siete, respectivamente (tablas 15 y 16). Además, se han diseñado diferentes instrumentos de medición específicos y existen otros en fase de elaboración (161, 162). Estos instrumentos, elaborados para el seguimiento de pacientes en ensayos clínicos controlados, cumplen el filtro OMERACT de validez, sensibilidad al cambio y reproducibilidad (163), y pueden ser de utilidad para la

evaluación específica del paciente en la práctica clínica. No obstante, entre sus limitaciones destacan la ausencia de herramientas para la valoración de algunos dominios de salud (en fase de desarrollo), y la falta de definición de criterios de respuesta adecuada al tratamiento.

Los cinco dominios que pueden evaluarse en el **episodio agudo** son: dolor y tumefacción articular, estado de salud global, respuesta al tratamiento y función física(164). El **dolor** debe valorarse mediante escala visual analógica (EVA) de 100 mm o escala Likert de 11 puntos. Para la **tumefacción articular** se utilizará una escala Likert de 4 puntos con la que también puede estudiarse el dolor a la palpación articular. Además también se pueden emplear los homúnculos de 66 articulaciones tumefactas y 68 dolorosas utilizados habitualmente en la evaluación de enfermos con otras patologías reumáticas inflamatorias. La valoración del **estado de salud global** y de la **respuesta al tratamiento** se llevará a cabo, tanto por el paciente como por el médico, mediante escala Likert de 5 puntos. Por último, se utilizará el HAQ (165) para evaluar la **capacidad funcional**. Los marcadores de inflamación propuestos por consenso son la velocidad de sedimentación globular (VSG) en mm/h, y la proteína C reactiva (PCR) en mg/dL, aunque no existe acuerdo sobre cuál es el mejor momento para su determinación. Por último, tampoco se ha alcanzado un consenso sobre la forma de medir la incapacidad laboral en los casos en los que constituye un desenlace importante, aunque el panel de expertos recomienda el instrumento WAPAI adaptado para gota (166). En la tabla 15 se presentan las características clinimétricas de los diferentes instrumentos de medición que han sido evaluadas hasta la fecha.

En el paciente con **manifestaciones crónicas** el primer dominio a considerar es la **concentración sérica de urato**. El criterio de respuesta terapéutica consiste en el mantenimiento a largo plazo de una uricemia $<6,0$ mg/dL, lo que redundará en la desaparición de los tofos y de los ataques agudos. A pesar de que la uricemia es una variable subrogada de la magnitud de la enfermedad, se recomienda su determinación periódica debido a sus propiedades clinimétricas adecuadas, bajo coste económico y sencillez de medición. Aunque algunos expertos apoyan la valoración reiterada de la uricemia y la utilización de su valor promedio a largo plazo, la realidad es que no existe consenso sobre cuál debe ser la periodicidad adecuada de las determinaciones (161-164, 167).

El segundo dominio es el **ataque agudo**, para el que se dispone de un instrumento de medición, en fase de desarrollo y no validado por el momento, que se basa en tres ítems: a) identificación del brote por parte del paciente; b) presencia de dolor articular en reposo; y c) recuento de articulaciones con tumefacción y aumento de temperatura (168).

El tercer dominio es la **presencia y magnitud de los tofos**. Su medición puede hacerse con métodos clínicos o de imagen. Entre los primeros hay que incluir el calibrador de Vernier y la cinta métrica. A pesar de que ambos procedimientos muestran una adecuada validez y reproducibilidad en manos de un experto, su utilización correcta requiere tiempo y destreza, lo que ha llevado a los expertos de OMERACT a no considerar este dominio como relevante. La medición con técnicas de imagen (ultrasonografía, tomografía o resonancia) también es adecuada, aunque no se recomienda su uso en práctica clínica debido a la necesidad de equipo y personal entrenado (125, 164).

El cuarto dominio a evaluar es la **calidad de vida**, un área especialmente importante tanto desde la perspectiva del paciente como desde la del médico. Al igual que sucede en otras enfermedades reumáticas, la evaluación de la calidad de vida en el paciente con gota debe efectuarse con un instrumento genérico y otro específico; los que suelen utilizarse son el SF-36, que ha demostrado su utilidad y sensibilidad al cambio, y el Cuestionario Específico para evaluación de Gota (GAQv2.0-GI) (169). Ambos índices han sido empleados en ensayos

clínicos, pero se dispone de poca experiencia sobre su uso en práctica clínica. La capacidad funcional puede evaluarse con el HAQ, mientras que los dominios de dolor e inflamación articular pueden estudiarse con los procedimientos previamente comentados para los episodios agudos. Además, se sugiere utilizar el homúnculo de 66/68 articulaciones tumefactas y dolorosas o el recuento articular de Ritchie de 44 articulaciones tumefactas y dolorosas(164). En las tablas 13 y 14 se presentan formularios de recogida de datos, con sus herramientas específicas, para los episodios agudos y las manifestaciones crónicas de la enfermedad, teniendo en cuenta las recomendaciones OMERACT y adaptándolas a la práctica clínica.

Tabla 12. Definiciones de síndrome metabólico.

Definición de la Organización Mundial de la Salud
1. Resistencia a la insulina <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de DMNID • Elevación de la glucemia en ayuno: ≥ 110 mg/dL • Alteración en la curva de tolerancia a la glucosa
2. Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ mmHg o tratamiento farmacológico)
3. Dislipemia <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL • Colesterol HDL ≤ 35 mg/dL en hombres y ≤ 40 mg/dL en mujeres
4. Obesidad <ul style="list-style-type: none"> • Índice de masa corporal ≥ 30 y/o • Circunferencia cintura/cadera $\geq 0,9$ en hombres y $\geq 0,85$ en mujeres
5. Albúmina urinaria ≥ 20 mg/min
6. Cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g
Criterio: resistencia a la insulina más al menos dos de los otros criterios
Definición de la American Heart Association
1. Hiperglucemia: glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL
2. Hipertensión arterial: TA $\geq 130/85$ mmHg
3. Dislipemia <ul style="list-style-type: none"> • Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL • Colesterol HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres
4. Obesidad troncular <ul style="list-style-type: none"> • Circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en las mujeres
Criterio: presencia de al menos 3 de los anteriores

Abreviaturas: DMNID= diabetes mellitus no insulin dependiente; mg= miligramo; dL= decilitro; mmHg= milímetros de mercurio; min= minutos; g= mgrmo; cm= centímetro.

Tabla 13. Evaluación clínica específica (episodio agudo).

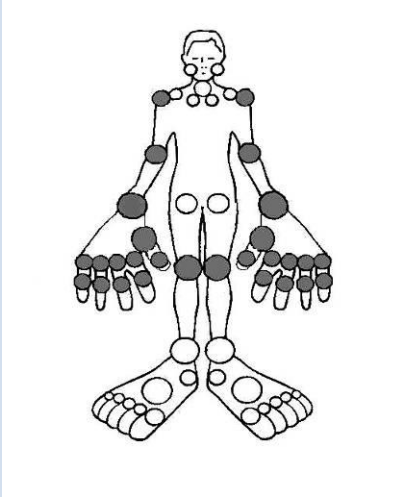
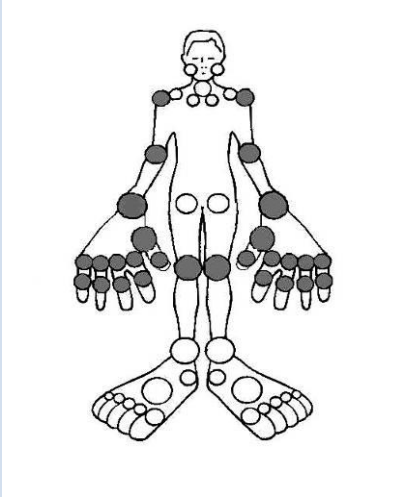
<p>1. DOLOR ¿Cuánto dolor articular tiene hoy?</p> <p> <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> — <input type="checkbox"/> </p> <p style="text-align: center;">Ninguno Muchísimo</p>	
<p>2. Nº ARTICULACIONES TUMEFACTAS (68 art.)</p>  <p>Valoración de tumefacción articular por el médico. No <input type="checkbox"/>, Leve <input type="checkbox"/>, Moderada <input type="checkbox"/>, Grave <input type="checkbox"/></p>	<p>3. Nº ARTICULACIONES DOLOROSAS</p>  <p>Valoración de dolor articular por el médico. Sin dolor <input type="checkbox"/>, Leve <input type="checkbox"/>, Moderado <input type="checkbox"/>, Grave <input type="checkbox"/></p>
<p>4. EVALUACION DEL ESTADO DE SALUD POR EL PACIENTE ¿Cómo se encuentra hoy de la gota? (marque la mejor opción): Muy Bien <input type="checkbox"/>, Bien <input type="checkbox"/>, Regular <input type="checkbox"/>, Mal <input type="checkbox"/>, Muy Mal <input type="checkbox"/></p>	
<p>5. EVALUACION DEL ESTADO DE SALUD POR EL MÉDICO ¿Cómo está hoy el paciente?: Muy Bien <input type="checkbox"/>, Bien <input type="checkbox"/>, Regular <input type="checkbox"/>, Mal <input type="checkbox"/>, Muy Mal <input type="checkbox"/></p>	
<p>6. RESPUESTA AL TRATAMIENTO POR EL PACIENTE ¿Cómo considera la respuesta al tratamiento?: Muy buena <input type="checkbox"/>, Buena <input type="checkbox"/>, Regular <input type="checkbox"/>, Mala <input type="checkbox"/>, Muy mala <input type="checkbox"/></p>	
7. HAQ	
8. Reactantes de fase aguda	VSG, PCR
9. Incapacidad laboral	WAPAI

Tabla 14. Evaluación clínica específica (episodio crónico).

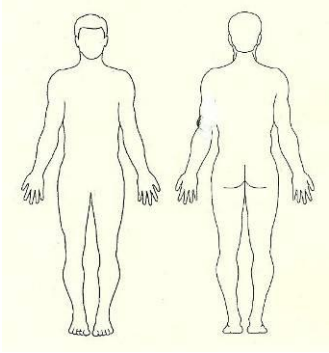
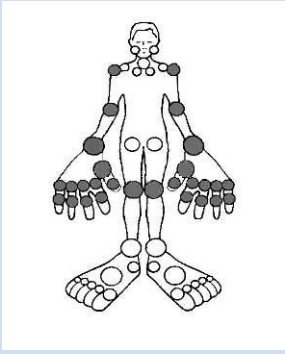
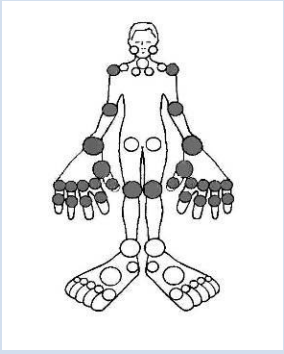
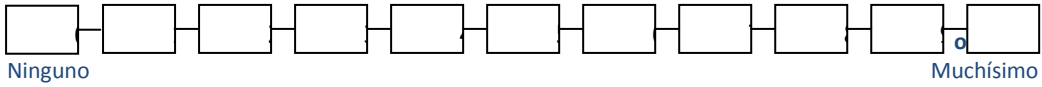
Nivel sérico de urato: _____ mg/dL	
Número de ataques de gota en el último año: _____	
<p>Presencia de tofos</p> 	<p>Identificar una lesión diana a medir</p> <p>Se puede elegir la de mayor tamaño o la más sintomática</p> <p>Contar el número de tofos: _____</p>
<p>Nº ARTICULACIONES TUMEFACTAS (68 art.)</p>  <p>Valoración de tumefacción articular por el médico. No <input type="checkbox"/>; Leve <input type="checkbox"/>; Moderada <input type="checkbox"/>; Grave <input type="checkbox"/></p>	<p>Nº ARTICULACIONES DOLOROSAS (66 art.)</p>  <p>Valoración de dolor articular por el médico. Sin dolor <input type="checkbox"/>; Leve <input type="checkbox"/>; Moderado <input type="checkbox"/>; Grave <input type="checkbox"/></p>
CAPACIDAD FUNCIONAL: HAQ	
<p>Calidad de vida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genérico: SF-36 • Específico: GAQv2.0-Gout Impact 	
<p>DOLOR ¿Cuánto dolor articular tiene hoy?</p>  <p>Ninguno Muchísimo</p>	
<p>EVALUACION DEL ESTADO DE SALUD POR EL PACIENTE</p> <p>¿Cómo se encuentra hoy de la gota? (marque la mejor opción): Muy Bien <input type="checkbox"/>, Bien <input type="checkbox"/>, Regular <input type="checkbox"/>, Mal <input type="checkbox"/>, Muy Mal <input type="checkbox"/></p>	
<p>EVALUACION DEL ESTADO DE SALUD POR EL MÉDICO</p> <p>¿Cómo está hoy el paciente?: Muy Bien <input type="checkbox"/>, Bien <input type="checkbox"/>, Regular <input type="checkbox"/>, Mal <input type="checkbox"/>, Muy Mal <input type="checkbox"/></p>	
Reactantes de fase aguda	VSG, PCR.
Incapacidad laboral	WAPAI

Tabla 15. Dominios a evaluar, instrumentos y propiedades. Episodios agudos.

Dominio	Instrumento	Propiedades Clinimétricas				
		Factibilidad	Validez aparente	Validez constructo	Contenido	Reproducibilidad
Dolor	Escala Likert 5 puntos: • 0 ausencia	√	√	√	√	NE
	• 5 dolor insoportable EVA de 100 mm	√	√	NE	NE	NE
Tumefacción articular	Escala Likert 4 puntos	√	√	NE	NE	NE
Dolor articular	Escala Likert 4 puntos	NE	NE	NE	NE	NE
Respuesta al tratamiento (paciente)	Escala Likert 5 puntos	√	√	Si	√	NE
Respuesta al tratamiento (médico)	Escala Likert 5 puntos	√	√	No	√	NE
Capacidad funcional	HAQ	√	NE	NE	NE	NE

Abreviaturas: NE= no evaluado; mm= milímetro; HAQ= health assessment questionnaire.

Tabla 16. Dominios a evaluar, instrumentos y propiedades. Manifestaciones crónicas.

Dominio	Instrumento	Propiedades Clinimétricas				
		Factibilidad	Validez aparente	Validez constructo	Contenido	Reproducibilidad
Urato sérico	Método deTrinder	√	√	NA	NA	√
Ataque	En elaboración					
Tofos	• Medición física					
	• Calibrador	√	√	√	√	√
	• Cinta	√	√			
	• Métodos de imagen	No	√	√	√	√
	• US	No	√	√	√	√
• TAC	No	√	¿	√	√	
• RMN						
Calidad de vida	• Genérica	√	√	√	√	√
	• Específica	√	√	√	√	√
Capacidad funcional	HAQ	√	√	√	√	√
Dolor	Escala Likert 5 puntos:	NE	NE	NE	NE	NE
	• 0 ausencia • 5 dolor insoportable EVA de 100 mm	NE	NE	NE	NE	NE
Evaluación del estado de la enfermedad (paciente)	Escala Likert 5 puntos	NE	NE	NE	NE	NE
Incapacidad laboral	Ninguno					
Tumefacción/Dolor articular	Ninguno Posibles: • Recuento de 66 o de 44 tumefactas • Recuento de 68 o de 44 dolorosas					

Abreviaturas: NE= no evaluado; US= ultrasonidos; TAC= tomografía axial computarizada; RMN= resonancia magnética nuclear; mm= milímetro; HAQ= health assessment questionnaire; EVA= escala visual analógica.

VII.C. PRUEBAS DE LABORATORIO

La utilidad de las pruebas de laboratorio en la gota varía en función de las distintas fases de la enfermedad. En los episodios recurrentes de inflamación aguda las determinaciones analíticas permiten el diagnóstico del proceso y de sus comorbilidades, mientras que en los periodos interepisódicos y de enfermedad crónica, facilitan la evaluación diagnóstica y el seguimiento correcto.

VII.C.1 .Episodios de inflamación aguda

Durante el **primer episodio de inflamación aguda** las pruebas de laboratorio deben abarcar dos grandes aspectos:

VII.C.1.1. Demostración de cristales de UMS en líquido sinovial

El estudio del líquido sinovial es el primer paso para el diagnóstico de certeza de un episodio agudo de inflamación. En general, la aspiración del LS de la articulación o bursa afectada es un procedimiento sencillo, incluso en articulaciones pequeñas como las MTF (80). Además, también puede estudiarse el material procedente de un nódulo sospechoso de ser un tofo.

En la artritis gotosa aguda el aspecto macroscópico del LS es inflamatorio, con un color amarillo opalescente o blanco gredoso si se aspira material tofáceo (figura 1). Para el examen en fresco se coloca una gota sobre un porta con un cubre y se visualiza inmediatamente con microscopio óptico de luz polarizada con compensador rojo de primer orden, en busca de microcristales, lo que nos permitirá establecer el diagnóstico diferencial con otras artritis microcristalinas, como la producida por pirofosfatos.

Los cristales de UMS tienen forma acicular. Presentan refringencia intensa (muy brillantes con el polarizador) (figura 2) y elongación negativa (coloración amarilla en alineación paralela al eje del compensador y azul en alineación perpendicular) (71) (figura 3). La demostración de cristales de UMS constituye el diagnóstico de certeza de gota y debe realizarse, siempre que sea posible, ante cualquier artritis no filiada (73).

La artritis séptica es el primer diagnóstico diferencial de la inflamación gotosa articular aguda. Por consiguiente, el LS debe ser remitido a laboratorio para estudio microbiológico y recuento celular, ya que ambos procesos pueden presentarse de forma simultánea (101, 103).

Los recuentos celulares son típicamente altos, con un número de neutrófilos que puede oscilar desde 2.000 hasta 50.000 por microlitro. Los recuentos más elevados deben hacer sospechar la presencia de infección, aunque no siempre existe una relación entre el recuento de neutrófilos y los procesos infecciosos. Del mismo modo, puede plantearse diagnóstico diferencial con otras patologías como artritis cristalinas, artritis reactiva e incluso artritis reumatoide (170) (tabla 18).

Tabla 18. Características de los diferentes tipos de líquido sinovial

Característica	Normal	No inflamatorio	Inflamatorio	Purulento	Hemorrágico
Color	Claro	Amarillo	Amarillo opalescente	Amarillo o verde	Rojo
Leucocitos/mm ³	<200	200 - 2000	2.000-50.000	>50.000	Igual que en sangre
Proteínas (g/dL)	1-2	1 -3	3 -5	3-5	Igual que en sangre
Glucosa (mg/dL)	Igual que en sangre	Igual que en sangre	25% < que en sangre	<al 75% del nivel en sangre	Igual que en sangre

Abreviaturas: mm= milímetros; g= gramo; mg= miligramo; dL= decilitro.

VII.C.1.2. Análisis de sangre y orina

Durante el episodio agudo debe realizarse hemograma y perfil bioquímico urgente que incluya determinación de glucemia, urea, creatinina, GOT (glutámico oxalacético transaminasa), GPT (glutámico pirúvico transaminasa), iones y PCR. Además, se llevará a cabo un estudio elemental de orina.

Los resultados de estas pruebas pueden ser útiles para descartar otras causas de artritis aguda o poner de manifiesto algunas comorbilidades importantes para el manejo terapéutico del episodio agudo como diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía o enfermedad hematológica.

El valor de la uricemia durante el episodio agudo merece un comentario aparte. En esta fase de la enfermedad, la concentración sérica de ácido úrico disminuye hasta en el 40% de los pacientes debido al aumento del aclaramiento renal de urato (115). Por consiguiente, la uricemia puede ser elevada (lo que apoyaría el diagnóstico), pero también normal, en cuyo caso se deberá repetir la determinación pasados al menos dos o tres semanas.

En los **episodios recurrentes de inflamación aguda** en pacientes ya diagnosticados no es necesario realizar nuevos estudios analíticos, salvo que se sospeche alguna complicación o presenten mala evolución de la artritis a pesar del tratamiento adecuado.

VII.C.2. Periodo intercrítico: primera evaluación tras episodio agudo

Recomendación 14: Una vez superado el episodio agudo el paciente con gota debe ser estudiado mediante análisis de sangre y orina con determinación de los siguientes parámetros: hemograma, bioquímica perfil general, hepático y renal, reactantes de fase aguda y estudio de la eliminación de ácido úrico en orina (NE 5; GR D; GA 100%).

Una vez resuelto el primer episodio, o después de un ataque agudo en pacientes no diagnosticados, se citará al paciente transcurridas al menos tres semanas para poder evaluar la hiperuricemia y realizar un estudio completo que caracterice la enfermedad e identifique sus causas. Dentro de este estudio se incluirán las siguientes pruebas:

1. Hemograma completo: el objetivo es constatar la normalidad de las series sanguíneas de cara a futuros tratamientos y excluir patología hematológica y linfoproliferativa, como causa de la enfermedad.
2. Proteína C Reactiva (PCR, preferiblemente de alta sensibilidad): control de la posible actividad inflamatoria residual o activa
3. Bioquímica sanguínea: determinación de glucosa, urea, iones, perfiles lipídicos, hepático, y renal.
 - Perfil hepático: permitirá conocer la función hepática y poner de manifiesto la frecuente asociación con hígado graso de origen no alcohólico (171), etilismo y posible toxicidad medicamentosa.
 - Perfil lipídico: en más del 60% de los pacientes gotosos se observa hiperlipidemia asociada (172, 173) que puede requerir el uso de fármacos de acción combinada, como el fenofibrato que además de hipolipemiente es uricosúrico (73).
 - Glucemia y estudio de DM tipo II si procede: se ha demostrado que los pacientes con gota tienen una prevalencia de DM tipo II del 15%(173), con un riesgo relativo (RR) de 1,70 (IC 95%: 1,38; 2,11) en relación con la hiperuricemia (172).
 - Función renal: la función renal esta disminuida en el 30-40% de los pacientes gotosos (75, 174). La alteración renal obedece a diferentes mecanismos. Por un lado, la enfermedad renal crónica (ERC) es causa de hiperuricemia, en especial en pacientes crónicos con comorbilidad por HTA o DM; por otro lado, la gota también puede producir enfermedad renal por litiasis y deposito intersticial hasta en un 40% de los pacientes (175).
 - Filtrado globomolecular (FG): las dos formulas más frecuentemente utilizadas son la de Cockcroft-Gault (CG) para estimar el aclaramiento de creatinina y la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) o CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular (176).
4. Análisis elemental de orina y sedimento: estudio de pH (factor de riesgo de litiasis), densidad y determinaciones anormales. Sedimento de orina: presencia de cristales de oxalato y/o urato.
5. Valoración de la uricemia: es el factor de riesgo fundamental para el desarrollo de la enfermedad (73) y el marcador biológico más importante como diagnóstico y como medida de desenlace (163), ya que los niveles de uricemia se relacionan directamente con la incidencia de artritis gotosa y su disminución con el control de la enfermedad.
6. Estudio de la eliminación renal de urato: la principal causa de la hiperuricemia en la gota primaria y secundaria es una disminución de la excreción renal de ácido úrico (177, 178). Los parámetros para evaluar la excreción renal son:
 - Uricuria en 24 horas: ha sido la forma más frecuente de evaluar esta función, aunque tiene algunas limitaciones puesto que no aporta información sobre el manejo renal de urato y su valor depende del nivel de uricemia.
 - Cociente úrico/creatinina en orina: es un índice de excreción renal. Los valores superiores a 0,7 mg en presencia de función renal normal pueden ser indicativos de sobreproducción endógena.
 - Aclaramiento de ácido úrico (Au): evalúa la excreción renal de ácido úrico y es especialmente útil en pacientes con disminución del filtrado glomerular (ERC, grado 3-

5). Además, permite valorar el riesgo basal de litiasis en pacientes susceptibles de tratamiento con uricosúricos. Como el aclaramiento no varía durante el tratamiento con inhibidores de la xantina-oxidasa (XO), la determinación puede realizarse durante el seguimiento en pacientes tratados con estos fármacos (177).

Au: volumen de orina x (Úrico en orina/Úrico en suero) (volumen*Uur/Pur/1400)

- Excreción fraccionada de ácido úrico (Efur): evalúa la excreción renal en pacientes con función renal normal

$$Efur = (Uur \times Pcr) / (Ucr \times Pur) \times 100$$

Uur= concentración urinaria de ácido úrico

Pcr= concentración plasmática de creatinina

Ucr= concentración urinaria de creatinina

Pur= concentración plasmática de ácido úrico

- Índice de Simkin: expresa excreción de urato (mg) por decilitro de filtrado glomerular

$$IS = (Uur \times Pcr) / Ucr$$

Este índice presenta la ventaja de que puede hacerse con orina espontánea. Sin embargo, también tiene algunos inconvenientes: puesto que la fórmula incluye el cociente Ucr/Pcr , en pacientes con ERC el numerador aumenta y el denominador disminuye, lo que origina un resultado final más alto y un posible falso positivo de normoexcreción. La corrección global con el aclaramiento no es adecuada, pero sí cuando se estratifica por niveles de función renal (177).

El conocimiento de la causa de la hiperuricemia puede orientar, al menos en teoría, la elección entre fármacos que disminuyen la síntesis (alopurinol, febuxostat, uricasa) y fármacos que aumentan la excreción (benzbromarona). La restricción para el empleo de benzbromarona realizada por la AEMPS (179) limita la instauración de tratamiento fisiopatológico y unifica la terapia inicial de todos los pacientes gotosos con alopurinol o febuxostat, dejando la utilización de benzbromarona únicamente para casos con fracaso de otros hipouricemiantes disponibles con indicación aprobada.

7. Estudio de microcristales: Si el paciente no ha sido diagnosticado en el episodio agudo mediante demostración de cristales de urato se debe intentar extraer líquido sinovial en la fase interepisódica. La aspiración se realizará en la articulación afectada con mayor frecuencia (primera MTF, rodilla, etc.). Se ha demostrado presencia de cristales intraarticulares en articulaciones asintomáticas, especialmente en casos no tratados con hipouricemiantes (80, 90). En este sentido, el grupo EULAR ha establecido como recomendación la realización de artrocentesis interepisódica siempre que sea posible (73).

Por otra parte, también pueden observarse cristales de UMS en el material extraído por punción de un tofo. Una forma de aumentar la probabilidad de visualización de estos cristales es diluir el líquido sinovial con unas gotas de etanol aspirado en la jeringa de extracción (el etanol o el metanol, como fijadores, no disuelven los cristales de urato, al contrario que el formaldehído).

La ecografía, si se dispone de ella, puede ayudarnos a identificar depósitos de urato y a realizar la punción dirigida (143).

Si en la fase interepisódica no es posible realizar el diagnóstico se debe invitar al paciente a ponerse en contacto en el siguiente episodio de artritis aguda.

VII.C.3. Periodo intercrítico: controles sucesivos

VII.C.3.1. Pacientes en tratamiento reductor de la síntesis de ácido úrico

Recomendación 15: Una vez iniciado el tratamiento hipouricemiante se deben realizar controles analíticos para constatar la consecución del objetivo terapéutico (uricemia <6 mg/dL), y monitorizar las comorbilidades y la posible toxicidad de los fármacos (NE 5; GR D; GA 100%).

En pacientes tratados con fármacos reductores de la síntesis de ácido úrico (alopurinol y febuxostat) debe realizarse control analítico a las 4-8 semanas del inicio del tratamiento para valorar el nivel de uricemia y la posible toxicidad. Este control incluirá: hemograma, bioquímica en sangre y orina, PCR (para estimar el nivel de inflamación) y TSH si el tratamiento iniciado es febuxostat.

El segundo control se llevará a cabo a los tres meses del primero. En principio este tiempo suele ser suficiente para conseguir el objetivo terapéutico de alcanzar una concentración de urato en sangre < 6 mg/dL y < 5 mg/dL en pacientes con gota grave. En los casos en los que no se alcance este resultado se valorará un ajuste del tratamiento. El control analítico será similar al descrito para las seis semanas, con ajuste terapéutico cada tres meses hasta alcanzar la uricemia deseada.

Una vez logrado el objetivo terapéutico se efectuarán controles cada 6 meses, o al menos una vez al año, en función de la carga de urato del paciente. Cuando el paciente haya alcanzado una situación estable, en ausencia de episodios agudos y desaparición de los tofos, los controles pueden pasar a ser anuales.

VII.C.3.2. Pacientes en tratamiento con uricosúricos

A las dos semanas del inicio del tratamiento con benzbromarona se llevará a cabo un estudio de función hepática y posteriormente se efectuará un control analítico completo con determinación del FG y de la excreción fraccionada de ácido úrico (EFAU) para evaluar la seguridad y eficacia; la periodicidad de los controles posteriores, entre cada seis semanas a tres meses, variará en función de la respuesta al tratamiento y siempre siguiendo las recomendaciones de la Ficha Técnica, que indica controles cada 2 semanas o según protocolo de la unidad clínica (180, 181).

VII.C.3.3. Pacientes en tratamiento con uricasa

En pacientes en tratamiento con uricasas (rasburicasa o pegloticasa) por falta de respuesta suficiente o intolerancia a otros hipouricemiantes, se recomienda determinar la actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y catalasa, antes de iniciar la administración del compuesto.

Tabla 19. Pruebas de laboratorio en el paciente con gota.

	EVALUACIONES	ESTUDIO MICROCRISTALES PARA DIAGNÓSTICO	ESTUDIOS EN SANGRE Y ORINA
Episodio agudo	Primera	<ul style="list-style-type: none"> • Artrocentesis • Recuento • Cultivo • Estudio de microcristales 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • PCR • Bioquímica elemental • Orina (elemental/sedimento)
Episodio agudo	Sucesivas	Estudio de líquido sinovial si existen dudas diagnósticas	Sólo requieren estudio si existen dudas diagnósticas
Periodo post-episodio asintomático o de actividad permanente	A las 4-6 semanas del episodio agudo: evaluación del manejo de urato y de la presencia de comorbilidades	En los casos sin diagnóstico intentar demostrar la presencia de cristales de UMS en articulaciones asintomáticas o tofos.	<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia • Perfil lipídico, hepático y renal • Hemograma, LDH • VSG y PCR • Uricosuria (24 h) • FG y ácido úrico
	Entre 6 y 12 semanas del inicio del tratamiento hipouricemiante: Control de la uricemia y de la toxicidad farmacológica	En los casos sin diagnóstico intentar demostrar la presencia de cristales de UMS en articulaciones asintomáticas o tofos	<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Perfil lipídico, hepático y renal (si procede) • PCR
	A los 3 meses: control de la uricemia y de la toxicidad		<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma • Perfil lipídico, hepático y renal (si procede) • PCR
Uricemia >6 mg/dL, tofos y/o actividad inflamatoria	Control trimestral de la uricemia y de la actividad inflamatoria. Ajuste de tratamiento si están con uricosúricos		<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia • Hemograma • Perfil lipídico, hepático y renal (si procede) • VSG, PCR • Uricosuria (24 h) • FG y ácido úrico • Excreción fraccionada de ácido úrico no disociado en orina
Uricemia <6 mg/dL. Ausencia de artritis y de tofos	Control semestral hasta 3 años y posteriormente de forma anual		<ul style="list-style-type: none"> • Glucemia • Hemograma • Perfil lipídico, hepático y renal (si procede) • VSG, PCR • Uricosuria (24 H) • FG y ácido úrico

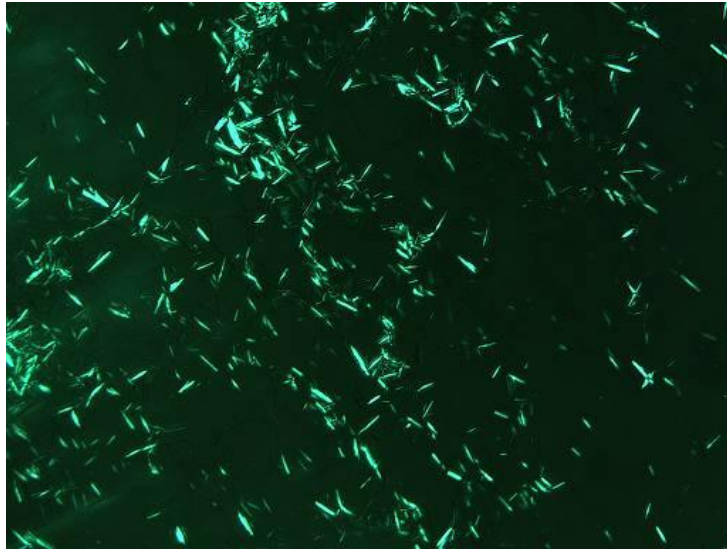
Abreviaturas: PCR= proteína C reactiva; UMS= urato monosódico; VSG= velocidad de sedimentación globular, mg= miligramo; dL= decilitro; h= horas; FG= Filtrado globomolecular.

Figura 1. Aspiración de material tofáceo.



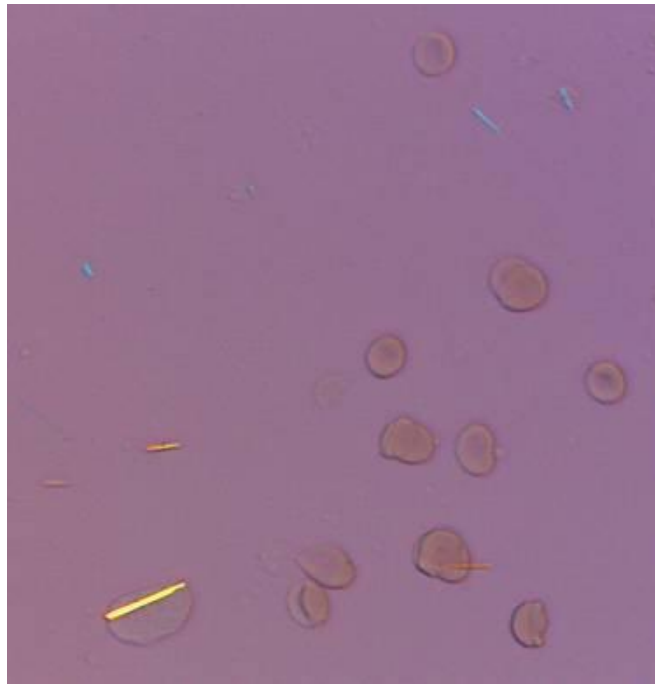
Cortesía de la Dra. Mercedes Jiménez Palop

Figura 2. Cristales de UMS en microscopia óptica con intensa birrefringencia bajo el polarizador.



Cortesía de la Dra. Mercedes Jiménez Palop

Figura 3. Cristales de urato en microscopia óptica con polarizador y compensador rojo de primer orden.



Cortesía de la Dra. Mercedes Jiménez Palop

VIII. GOTA E INSUFICIENCIA RENAL

VIII.A. INTRODUCCIÓN

Entre las patologías asociadas a la gota, la insuficiencia renal es la más importante y la que más condiciona el tratamiento, ya que un 40-50% de los pacientes con gota presenta algún grado de disfunción renal. Prácticamente ninguno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la gota está libre de contraindicaciones o importantes limitaciones de uso en pacientes con insuficiencia renal. Por ello, en este colectivo de enfermos es obligado hacer una lectura especialmente cuidadosa de la evidencia disponible para poder alcanzar un equilibrio adecuado entre los beneficios y los riesgos del tratamiento.

La vinculación entre gota y función renal es muy estrecha y abarca numerosos aspectos entre los que se incluyen, entre otros, el transporte renal de urato como principal determinante de la eliminación de ácido úrico y la relación mutuamente causal entre gota e insuficiencia renal crónica. La identificación de transportadores de membrana con marcada especificidad por el urato en el túbulo proximal renal ha permitido mejorar la comprensión de los mecanismos de eliminación renal de este anión, y sentar las bases de posibles dianas terapéuticas para la gota que aún se encuentran en estudio. Por otra parte, la relación entre gota y enfermedad renal crónica (ERC) se ha mantenido a lo largo de la historia, ya que cuando no se disponía de terapia hipouricemiente una elevada proporción de pacientes con gota presentaban insuficiencia renal crónica, y a la inversa, un alto porcentaje de pacientes con insuficiencia renal tenían gota. Sin embargo, la idea de que la gota sea por sí misma una causa importante de insuficiencia renal ha ido perdiendo credibilidad con el tiempo, ya que existe una importante asociación entre gota, hiperuricemia y diversos factores de riesgo cardiovascular, y por tanto renal. De hecho, en el registro estadounidense se considera que dentro de la enfermedad renal crónica avanzada, la prevalencia de nefropatía gotosa es únicamente del 0,02% (182), y actualmente se piensa que la gota es una causa rara de ERC avanzada con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (183).

A pesar de que la capacidad de la hiperuricemia y de la gota para producir, por sí mismas, un deterioro importante de la función renal son temas sometidos a debate, no existe ninguna duda sobre la situación inversa, es decir, que la insuficiencia renal sí favorece la aparición tanto de hiperuricemia como de gota (178, 184). Entre un 30% y un 60%, aproximadamente de pacientes con gota tienen algún grado de disfunción renal definida por un filtrado glomerular inferior a $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault corregida para peso corporal ideal (185), y en EEUU la prevalencia de ERC en pacientes con gota se eleva a casi el 40% (174).

Entre las múltiples patologías que se asocian a la gota (HTA, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, resistencia a la insulina, etc.), la insuficiencia renal es la más importante y la que más condiciona el tratamiento, por lo que recibirá una atención especial en esta guía. El grado en el que la enfermedad renal condiciona el manejo de la gota es fácilmente perceptible al

analizar el arsenal disponible para alcanzar los objetivos terapéuticos previstos y que pueden englobarse en los siguientes puntos:

- 1) Resolver los ataques agudos de la forma más rápida y segura posible
- 2) Prevenir la recurrencia de ataques
- 3) Prevenir o revertir los depósitos de UMS

La consecución de estos objetivos es mucho más difícil en pacientes con ERC debido a las complicaciones potenciales de muchas de las medicaciones con indicación para gota (186). Por ejemplo, en el control de los ataques agudos y en la prevención de su recurrencia está contraindicado el uso de AINE, porque incrementan el riesgo de daño renal agudo y crónico, y está limitado el de colchicina (e incluso contraindicado en pacientes con ERC avanzada) para evitar sus posibles efectos adversos sobre el sistema muscular o nervioso. En la utilización de terapia hipouricemiante para la prevención de los depósitos de UMS puede verse limitado tanto el uso de uricosúricos, por su teórico efecto favorecedor de la litiasis o su toxicidad, como el de los uricostáticos como el alopurinol cuyas dosis recomendadas en pacientes con ERC difícilmente consiguen una uricemiadiana. Las nuevas y eficaces alternativas terapéuticas, como el febuxostat, también presentan limitaciones en enfermos con ERC grados 4 y 5, ya que por ahora no se recomienda su uso en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min o portadores de trasplante renal, por no haber sido evaluada esta población en los ensayos clínicos realizados.

Estas limitaciones no representan situaciones excepcionales en la práctica clínica. Sin embargo, el número de pacientes con ERC incluidos en ensayos clínicos es sensiblemente menor que el de pacientes con gota y función renal normal. Por ello es bastante habitual tener que fundamentar las decisiones terapéuticas en datos procedentes de estudios llevados a cabo con escaso número de pacientes o de seguimiento a corto plazo.

Los comentarios anteriores subrayan la importancia de analizar cuidadosamente tanto los beneficios como los riesgos de los tratamientos. Los beneficios se basan en la potencial evolución de esta entidad a formas graves (182) que pueden asociarse a múltiples complicaciones cardiovasculares, como enfermedad coronaria e ictus (187, 188), incrementar de forma importante la prevalencia de urolitiasis (189), y afectar seriamente la calidad de vida de los pacientes con gota no controlada (22, 190). Por otra parte, el fracaso del tratamiento de la gota supone unos elevados costes sanitarios (149,152,191). Respecto a los riesgos, es importante señalar que el 35-50% de una población no seleccionada de pacientes con gota presenta importantes contraindicaciones para el tratamiento con AINE, colchicina, corticosteroides o probenecid según los criterios de la FDA (192). Por tanto, el reto que plantea la presencia de ERC en pacientes con gota es asumir que la consecución de los objetivos terapéuticos propuestos para casos con función renal normal conlleva el coste de un riesgo más elevado. Ello obliga a hacer una lectura especialmente minuciosa y crítica de la literatura sobre la materia, porque cuando se dispone de varias alternativas terapéuticas es más fácil aceptar una contraindicación, aunque sea relativa, que cuando no existen diferentes opciones.

En este capítulo se intentarán resumir los datos de la literatura actual sobre la forma en que la presencia de enfermedad renal condiciona el tratamiento recomendado por los expertos. En la exposición se intentará en todo momento evitar redundar en aspectos generales relativos al tratamiento de la gota que son motivo de otros capítulos de esta guía, aunque en ocasiones la justificación de una recomendación obligue a recordar su fundamento teórico.

VIII.B. TRATAMIENTO DE LOS ATAQUES AGUDOS

En pacientes con disfunción renal los fármacos de elección para el tratamiento de los episodios agudos son los corticosteroides. En caso de que esté desaconsejado su empleo, (por ejemplo en pacientes diabéticos), se recomienda colchicina a dosis bajas, debiendo iniciar el tratamiento lo antes posible. A diferencia de lo que ocurre en enfermos con función renal normal, debe evitarse el uso de AINE.

En general, el éxito de la terapia en estas situaciones depende más de la velocidad de instauración del tratamiento que del fármaco empleado. En pacientes con función renal normal las drogas de elección son los AINE, la colchicina, los corticosteroides y la corticotropina (ACTH o tetracosáctida).

VIII.B.1. Antiinflamatorios no esteroideos

A dosis altas estos medicamentos han mostrado eficacia en el tratamiento de episodios agudos de gota, tanto los tradicionales como los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 y, secundariamente, de prostaglandinas.

La producción renal de prostaglandinas es escasa en sujetos sanos euvolémicos, por lo que el efecto hemodinámico de estos fármacos no es relevante y tampoco su toxicidad a este nivel (193). Sin embargo, la secreción de prostaglandina E, prostaciclina y tromboxano A2 es muy importante para el mantenimiento de la hemodinámica renal en situaciones de baja perfusión. Por consiguiente, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en situaciones patológicas como ERC, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis, edad avanzada, deplección de volumen o tratamiento diurético (194), origina vasoconstricción renal y reducción del flujo plasmático renal(195), pudiendo provocar proteinuria, retención de agua y sal, hipertensión, hiperpotasemia (196), e incluso necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda (197-199), y daño renal crónico (200-202). En pacientes con ERC no ha sido definida ninguna dosis segura, por lo que debe evitarse su empleo incluso en ciclos de corta duración; en cualquier caso, si su utilización se considera inevitable, debe hacerse durante el periodo de tiempo más breve posible monitorizando estrechamente la función renal.

VIII.B.2. Colchicina

Recomendación 16: En pacientes con ERC, puede valorarse el uso colchicina oral para reducir la gravedad de un ataque agudo siguiendo las especificaciones de ficha técnica (NE 1b; GR A; GA 92%).

Aunque no se ha comparado su eficacia y seguridad en el tratamiento de las crisis agudas con respecto a la de los AINE, la colchicina oral es eficaz para reducir los signos y síntomas de un ataque agudo (201).

La administración intravenosa se ha asociado a potenciales complicaciones fatales (203). Tras la administración oral es rápidamente absorbida y metabolizada en el hígado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), siendo también sustrato de la glicoproteína P o transportador multidroga 1. Se excreta por vía biliar y renal; aproximadamente un 20% del compuesto se elimina por el riñón, por lo que su aclaramiento está significativamente disminuido en presencia de enfermedad renal crónica. En un estudio de dosis oral única de 1 mg de colchicina en pacientes con fiebre mediterránea familiar se observó un aumento de 4 veces en la vida media del fármaco en pacientes con insuficiencia renal avanzada (204), lo que puede originar acumulación intracelular y toxicidad (205) que se puede presentar en forma de miopatía vacuolar, neuropatía axonal o neutropenia (206).

La toxicidad gastrointestinal y la mayor dificultad de manejo en pacientes con ERC limitan, en gran medida, su uso en las crisis agudas de este tipo de enfermos. Sin embargo, antes de descartar por completo su utilización, se deben analizar cuidadosamente dos aspectos fundamentales: la dosis empleada, y las interacciones con otros fármacos.

Respecto a la dosis, en un reciente estudio se observó que la administración de dosis bajas (1 ó 2 mg seguidos de 0,6 mg en 1 hora) en las primeras 12 horas desde la instauración del cuadro, era tan efectiva como las dosis altas, pese a mostrar una frecuencia de efectos adversos similar a la del placebo y significativamente inferior a la del grupo de dosis altas (207).

Por otro lado, es preciso tener en cuenta que la toxicidad grave por colchicina aparece fundamentalmente en pacientes con administración simultánea de inhibidores del citocromo P450 (CYP3A4) o de la glicoproteína P (P-gp), concretamente macrólidos, ciclosporina, estatinas y calcioantagonistas (verapamilo y diltiacem) (208, 209). De hecho, la toxicidad de la colchicina probablemente está más relacionada con la medicación concomitante que con el fármaco en sí mismo (210). Aún así, hay que tener en cuenta que actualmente se recomienda tratamiento con estatinas a todos los pacientes con ERC debido a su tendencia a aterogénesis acelerada (211), lo que incrementa el riesgo de rabiomolisis en este colectivo si se usa simultáneamente colchicina.

Recomendación 17: En pacientes con ERC, durante el uso de colchicina se debe considerar la suspensión de las estatinas (NE 3a; GR B; GA 70%).

VIII.B.3. Corticoesteroides

La utilización de corticoesteroides está especialmente recomendada en casos de contraindicación o limitación de uso para AINE y colchicina, situación habitual en pacientes con ERC (149, 152), razón por la que deberían considerarse la primera opción de tratamiento de episodios agudos en este colectivo de enfermos.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que la etiología actual más frecuente de la enfermedad renal en pacientes en tratamiento renal sustitutivo, tanto prevalentes como incidentes, es la diabetes mellitus. En algunos países la diabetes es responsable de alrededor de la mitad de los casos incidentes de enfermedad renal (212). En este colectivo está contraindicado el uso de corticoides a dosis altas (213).

Recomendación 18: Si ERC y diabetes, una opción terapéutica razonable para el tratamiento de la gota aguda puede ser la colchicina antes que los AINE o los corticosteroides (NE 3a; GR B; GA 75%).

VIII.B.4. Corticotropina (ACTH)

Recomendación 19: Si ERC, se debe de tener en cuenta que la corticotropina tiene unas indicaciones y una eficacia similar a la de los corticosteroides en el tratamiento de episodios de gota aguda (NE 1b; GR A; GA 82%).

La corticotropina tiene unas indicaciones y una eficacia similar a la de los corticosteroides en el tratamiento de episodios de inflamación aguda (214-216).

VIII.B.5. Antagonistas de interleukina 1

Aunque pueden ser muy eficaces en pacientes con contraindicaciones para el resto de las opciones (ERC, diabetes y enfermedad hepática) (218, 219). No obstante, pueden ser considerados como opción terapéutica en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus y ERC.

VIII.C. PROFILAXIS DE LA RECURRENCIA DE CRISIS AGUDAS DE INFLAMACIÓN

En pacientes con ERC se debe evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y considerar el de colchicina, un compuesto con un perfil de seguridad potencialmente superior al que se le ha atribuido, siempre que se ajuste la dosis y se evite la utilización simultánea de fármacos potencialmente miotóxicos.

Recomendación 20: En pacientes con ERC y gota no se recomiendan los AINE para la profilaxis de nuevos ataques (NE 3a; GR B; GA 92%).

En pacientes con ERC no se recomiendan los AINE para la profilaxis de nuevos ataques

La recomendación de no utilizar AINE en pacientes con disfunción renal, independientemente de la duración del tratamiento, y la insuficiente eficacia de los corticoides para la profilaxis de los ataques (observada por ejemplo en trasplantados, en los que su uso como inmunosupresor a dosis bajas no parece prevenirlos), limitan de forma muy importante las opciones disponibles para la profilaxis de las crisis agudas en estos enfermos, por lo que se presta una atención especial al papel de la colchicina.

Recomendación 21: En pacientes con ERC y gota se puede valorar el uso de colchicina a dosis según ficha técnica para la profilaxis de nuevos ataques (NE 2b; GR B; GA 92%).

La dosis baja de colchicina reduce marcadamente la frecuencia de ataques cuando se asocia a terapia hipouricemiante. Sin embargo, la utilización de este compuesto en pacientes con disfunción renal debe realizarse con ciertas precauciones. En este sentido, se recomienda reducir la dosis a 0,5 mg/día ante aclaramiento de creatinina de 35-50 ml/min y a 0,5 mg cada 2-3 días cuando la función renal es menor de 35 ml/min (220). Asimismo y puesto que la diálisis no permite depurar el fármaco, se recomienda evitar el uso de colchicina en pacientes sometidos a este procedimiento, ya que el riesgo de toxicidad puede ser elevado (178). De hecho, en España la ficha técnica de la colchicina contraindica expresamente su prescripción en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30 ml/min (221).

A pesar de que estas recomendaciones parecen razonables, la realidad es que no están avaladas por estudios de seguridad y eficacia a largo plazo y su cumplimiento estricto equivaldría, en la práctica clínica, a dejar a los pacientes con ERC, es decir, a casi la mitad del total de pacientes con gota (174), sin opciones terapéuticas para la profilaxis de episodios agudos. Los resultados de estudios con empleo de dosis "ajustada" en un importante número de pacientes sugieren que la seguridad del fármaco permite su utilización en este colectivo de enfermos.

El uso de colchicina como tratamiento de mantenimiento en 50 pacientes con ERC y valores de creatinina superiores a 1,5 mg/dL (promedio 3,2) y filtrado glomerular de 35 ml/min, sólo produjo 1 caso de toxicidad (2,5%), en forma de miototoxicidad [creatin kinasa (CK) 3.809 U/L], que revirtió tras la interrupción del fármaco (222).

En una recopilación reciente de ensayos en fase III en los que se valoraba la eficacia del tratamiento hipouricemiante con febuxostat, se comprobó que el 59% del total de los 4.101 pacientes incluidos, tenía un FG menor de 90 ml/min. El 68% de los pacientes recibieron profilaxis con colchicina (0,6 mg/día) y el resto con un AINE (en general naproxeno, 250 mg 2 veces al día). La profilaxis se mantuvo durante 8 semanas en aproximadamente la mitad de los casos y durante 6 meses en el resto (223-225). La diferencia en la aparición de diarrea entre los que usaron colchicina u otro tipo de profilaxis fue sólo del 1,8 % (sobre 4.101 pacientes) en el conjunto de los tres estudios. En el grupo con mantenimiento del tratamiento preventivo durante 6 meses (2.269 pacientes), la frecuencia de diarrea fue menor entre los que recibieron colchicina que en los tratados con AINE, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. En conjunto, la tolerancia a la profilaxis fue buena (226).

Estos datos sugieren que la tolerabilidad a la colchicina es razonable a las dosis indicadas en pacientes con ERC, al menos en sus grados 1, 2 y 3. A pesar de todo, se considera prudente monitorizar los posibles efectos secundarios mediante el control de CK, transaminasas y hematemetría. Como ya se ha comentado, el frecuente uso de estatinas en estos enfermos condiciona el uso del compuesto debido al aumento del riesgo de rabiomiolisis (211), por lo que se recomienda la suspensión de la administración de estatinas durante el empleo de colchicina.

VIII.D. MEDIDAS HIPOURICEMIANTES

El alopurinol, incluso a dosis mayores que las recomendadas históricamente, la benzbromarona y el febuxostat son alternativas eficaces y seguras para el tratamiento hipouricemiante de pacientes con ERC.

Las recomendaciones publicadas recientemente aconsejan la terapia hipouricemiante en pacientes con gota que presentan más de un episodio agudo anual, artropatía, tofos, litiasis por ácido úrico, o necesidad de tratamiento diurético, ya que son los grupos con mayor riesgo de nuevos ataques (227-231). Sin embargo, a pesar de que las guías de la *British Society for Rheumatology* y del *American College of Rheumatology* consideran que la insuficiencia renal es una razón suficiente para iniciar dicha terapia en pacientes con gota (152), este supuesto no fue considerado en las recomendaciones EULAR (149).

Los resultados de algunos estudios han sugerido que la reducción de la uricemia mediante tratamiento hipouricemiante disminuye la velocidad de progresión de la enfermedad renal, aunque no han podido descartar el efecto de otros factores como la dieta (ingesta proteica), el control de la presión arterial u otras medidas terapéuticas (232-236).

VIII.E. DIETA

Aunque existe cierta controversia, numerosas publicaciones sugieren que la restricción proteica moderada enlentece la progresión de la enfermedad renal (237-241), por lo que es una medida recomendada por las guías actuales (242). En pacientes con ERC y gota puede ser especialmente aconsejable el consumo de pescado blanco y carnes blancas bajas en grasa como fuente de proteínas, con el doble objetivo de frenar el deterioro de la función renal y disminuir la uricemia.

VIII.F. AGENTES URICOSÚRICOS

A pesar de que la principal indicación de los inhibidores de la XO es la hiperuricemia secundaria a excesiva producción de urato, la realidad es que estos fármacos se utilizan en la mayoría de los pacientes (243, 244), sin tener en cuenta que el origen de la hiperuricemia en el 90% de los casos de gota es una disminución de la excreción renal de ácido úrico (inferior a 800 mg/día, con un aclaramiento por debajo de 6 ml/min), lo que en teoría haría de los uricosúricos la base del tratamiento hipouricemiante.

Dentro de este grupo de fármacos, la indicación del probenecid y de la sulfinpirazona (no comercializados en España) se limita a pacientes con función renal normal, porque tanto su eficacia como la de losartán es escasa en pacientes con ERC (149). El losartán se emplea habitualmente en el tratamiento de la HTA sin que se haya descrito aumento del riesgo de nefrolitiasis. Su efecto uricosúrico es relativamente modesto y transitorio, alcanzando un nivel meseta con dosis de 50 mg/día, aunque no se ha estudiado su papel en el tratamiento de la gota (245).

Recomendación 22: En pacientes con ERC leve/moderada y gota el fármaco uricosúrico de elección es la benzbromarona a dosis de 50-200 mg/día (NE 1b; GR A; GA 91%).

En pacientes con ERC leve/moderada el fármaco uricosúrico de elección es la benzbromarona a dosis de 50-200 mg/día (152). Este compuesto es bien tolerado y tiene una eficacia superior a la del alopurinol, tanto en pacientes con función renal normal (246, 247), como con ERC (180, 248-251). A pesar de que la benzbromarona puede reducir la eficacia del alopurinol al aumentar el aclaramiento de oxipurinol, la asociación de ambos compuestos es superior a la administración aislada del primero (252, 253), debido a que el efecto hipouricemiante de la benzbromarona es más potente que su acción sobre el aclaramiento de oxipurinol (180, 254, 255).

La posibilidad de hepatotoxicidad grave, aunque de rara aparición, ha limitado su uso (256). Sin embargo, en una serie retrospectiva de hasta 200 pacientes tratados durante 5 años con benzbromarona, a dosis de 75-100 mg/día, no se observó hepatotoxicidad significativa, por lo que algunos autores han puesto en duda la posible responsabilidad de este compuesto en los cuadros de hepatotoxicidad grave descritos (257).

El empleo de uricosúricos también se ha visto limitado por la posible aparición de urolitiasis. Las alteraciones urinarias que favorecen la presentación de nefrolitiasis por ácido úrico son la hiperuricosuria, el pH urinario bajo y la disminución del volumen de orina (258). A pesar de que el riesgo de nefrolitiasis aumenta considerablemente cuando la excreción de ácido úrico supera los 1.000 mg/día (231), el principal determinante de su solubilidad es el pH urinario. El pH del plasma (7,40) permite que la mayoría del ácido úrico plasmático se encuentre disociado en forma de urato; sin embargo, el pH de la orina (5 - 5,5) hace que sólo pueda disociarse como urato monovalente de alta solubilidad el 50% del ácido úrico presente, mientras que el 50% restante no disociado tiene una solubilidad mucho menor y es el principal componente de la litiasis por ácido úrico. Se ha descrito que con el pH urinario habitual de 5,35, el límite de saturación del ácido úrico en la orina es de 20 mg/dL (10 mg/dL de ácido úrico no disociado); a un pH de 6,0 (ligeramente menos ácido) el límite de solubilidad aumenta a 100 mg/dL (1 gr por litro de orina excretado), y supera los 1.200 mg/l con pH de 6,5 (258, 259).

La litiasis por ácido úrico se relaciona fundamentalmente con los déficits de acidificación y la tendencia subsiguiente a mantener un pH urinario por debajo de 5,8 en contraste con las variaciones que tienen lugar en condiciones normales a lo largo del día y que hacen que el pH urinario supere con frecuencia el valor de 6,0 (259-261). Por consiguiente, además de asegurar una hidratación suficiente para producir en torno a los 2 litros de orina al día, para la prevención de la litiasis es fundamental alcalinizar la orina con citrato potásico (1 mEq/kg de peso) o bicarbonato sódico (6-12 gr/día), hasta alcanzar un pH de 6-6,5 (259).

Recomendación 23: En pacientes con ERC la administración de citrato potásico (30-80 mEq/día) permite mantener el pH urinario por encima de 6 y disolver los cálculos renales de ácido úrico (NE 3a; GR B; GA 70%).

La administración de citrato potásico (30-80 mEq/día) permite mantener el pH urinario por encima de 6 y disolver los cálculos renales de ácido úrico (262). No obstante, en pacientes con déficit de excreción de ácido úrico no se han descrito alteraciones primarias del pH urinario (como se ha dicho, principal factor de riesgo de litiasis por ácido úrico), por lo que las dosis

descritas de fármacos para la alcalinización urinaria no son extrapolables a este grupo de pacientes.

En un estudio llevado a cabo sobre 216 pacientes con 784 personas/años de exposición se observó que el aclaramiento basal de ácido úrico puede ser útil para seleccionar pacientes con indicación de tratamiento uricosúrico, mientras que el ácido úrico urinario no disociado puede servir para evaluar el riesgo de litiasis durante el seguimiento. Por otra parte, no se demostró aumento del riesgo de litiasis en pacientes tratados con benzbromarona que mantenían una concentración de ácido úrico no disociado < 20 mg/dL (181).

Por tanto, los pacientes hipoexcretores (aclaramiento de ácido úrico < 6 ml/min) se pueden beneficiar del tratamiento con uricosúricos siempre que se consiga una hidratación y un pH de la orina adecuados. Durante el seguimiento se debe mantener una concentración de ácido úrico no disociado < 20 mg/dL (181), calculada sobre la base de un nomograma que utiliza el pH urinario y la concentración de ácido úrico total en orina de 24 horas(263).

VIII.G. URICASAS EXÓGENAS

En pacientes con ERC sólo se ha realizado un estudio con administración de rasburicasa a 10 sujetos cuyos resultados no han podido establecer ni la eficacia ni la seguridad a largo plazo (263). La pegloticasa (uricase pegilada) no ha sido evaluada formalmente en pacientes con ERC, si bien parte de los pacientes (un 30 %) en los ensayos en Fase III mostraban ERC definida como FG < 60 ml/min.

VIII.H. ALOPURINOL

El alopurinol es el medicamento hipouricemiante prescrito con mayor frecuencia e independientemente de la etiología de la hiperuricemia (243, 244). La molécula intacta es metabolizada en el hígado y tiene una vida media de 1-3 horas, pero la XO la convierte en oxipurinol, metabolito activo de eliminación urinaria, cuya vida media es de 12-17 horas, por lo que el compuesto puede ser administrado una vez al día.

Recomendación 24: En pacientes con ERC se recomienda ajustar las dosis de alopurinol según ficha técnica (NE 5; GR D; GA 77%).

La eficacia del alopurinol en el tratamiento de la gota es dosis dependiente, aumentando hasta los 800-900 mg/día (264, 265). La dosis máxima aprobada por la FDA es de 800 mg/día (266), y las guías de la *British Society of Rheumatology* sitúan el límite de dosis recomendada en 900 mg/día (152), aunque estas recomendaciones se basan más en estudios de eficacia que de seguridad.

El factor limitante del uso de alopurinol es su toxicidad potencial, que puede mostrar diferentes patrones de gravedad. En la mayoría de los casos la toxicidad se limita a cuadros de rash cutáneo leves y reversibles cuya frecuencia oscila entre el 0,8% (267) y el 2% de pacientes(268). Sin embargo, en un 0,4% de los casos puede aparecer un cuadro denominado

Síndrome de hipersensibilidad al alopurinol que se presenta, como promedio, a las 3 semanas del inicio del tratamiento y que se acompaña de una elevada mortalidad (25%) (269).

Se ha sugerido que los efectos adversos del alopurinol serían más frecuentes en pacientes con disminución del FG, ya que la menor eliminación subsiguiente de oxipurinol conlleva una mayor exposición al fármaco (270) y también que la incidencia del síndrome de hipersensibilidad es 2-3 veces mayor en pacientes con ERC (271).

La mayor frecuencia de este cuadro en pacientes con insuficiencia renal ha favorecido la recomendación sobre reducción de dosis en estos casos según la pauta publicada por Hande en 1984 y que se basa en la proporcionalidad entre la reducción del aclaramiento de oxipurinol y la del filtrado glomerular (272). Según esta pauta, la dosis recomendada para sujetos con FG de 100 ml/min no debe superar los 300 mg/día. Para valorar la repercusión de estas recomendaciones baste decir que actualmente la mayoría de los pacientes tratados con alopurinol recibe dosis iguales o inferiores a 300 mg/día (244, 273), a pesar de que esta dosis no consigue el objetivo de reducir los niveles sanguíneos de urato por debajo de los 6 mg/dL en más del 50% de los pacientes tratados (180, 224). En un estudio retrospectivo reciente llevado a cabo sobre 3.122 pacientes con gota tratados con alopurinol en atención primaria, se observó que la consecución de una concentración de urato inferior a 6 mg/dL sólo se obtenía en el 25,6% de los pacientes sin ERC y en el 22,2% de los que tenían ERC (174).

Por consiguiente, una vez más, la toxicidad potencial de un fármaco de gran importancia en el tratamiento de la gota limita en buena medida su uso o su eficacia, especialmente en pacientes con enfermedad renal. Sin embargo, ¿está justificado en este caso mantener un grado de precaución que condicione de tal manera los resultados obtenidos? Algunos argumentos parecen ir en contra de la asociación supuestamente lineal entre toxicidad grave por alopurinol y función renal.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad grave aparecen poco después de iniciar el tratamiento y no están claramente asociadas a los niveles sanguíneos del fármaco (274). Además, la correlación entre niveles plasmáticos de oxipurinol y dosis de alopurinol y FG es menor de la esperada, siendo prácticamente nula con los niveles plasmáticos de urato (275). De hecho, los estudios de intervención con ajuste de dosis según la función renal no han conseguido demostrar una disminución del número de reacciones graves. Por el contrario, en otros estudios retrospectivos se ha observado que la dosificación del fármaco según el filtrado glomerular no reduce la incidencia de hipersensibilidad al alopurinol, o que no existe correlación entre la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad y la dosificación efectuada, conllevando esta dosificación además un porcentaje de éxito muy escaso (valorado por la disminución de los niveles de urato por debajo de 6 mg/dL), aunque en general, estos estudios adolecen de la inclusión de un escaso número de pacientes (276, 277). Se ha observado incluso que el incremento de las dosis de alopurinol por encima de las recomendaciones mencionadas es eficaz y seguro incluso en pacientes con ERC (278). La incidencia de efectos adversos es similar en pacientes con un FG promedio de 54 ml/min y dosis aproximada de 300 mg/día, no ajustada según las recomendaciones de Hande (dosis un 60% mayor que la propuesta por Hande), y en los que el tratamiento se ajustó a dichas recomendaciones, lo que sugiere que el alopurinol mantiene un elevado perfil de seguridad y eficacia a dosis sensiblemente superiores a las recomendadas (279).

En un ensayo reciente se administró alopurinol (300 mg/día) a 36 pacientes, de los que 8 tenían FG 50-80 ml/min, durante 4 meses. En 17 casos no se consiguió reducir la uricemia a 5 mg/dL por lo que se aumentó la dosis a 600 mg/día. No se registró ninguna reacción grave y sólo se produjeron 2 reacciones cutáneas durante el tratamiento con 300 mg/día. Por otra

parte, en 13 de los 17 pacientes tratados con 600 mg/día se consiguió reducir de forma segura los niveles de urato a cifras <5 mg/dL (250). Estos resultados parecen indicar que la seguridad y eficacia del alopurinol es mayor que la descrita, y que la sobreestimación de su toxicidad potencial favorece la obtención de resultados pobres, lo que señala la necesidad de realizar más estudios dirigidos a clarificar la dosificación segura de este compuesto.

A día de hoy, la *British Society for Rheumatology* permite aumentar la dosis hasta los 900 mg diarios, aunque con ajuste por función renal (152), mientras que EULAR recomienda incrementar progresivamente hasta alcanzar los objetivos de uricemia propuestos en pacientes con función renal normal (149).

No se ha establecido, por el momento, la dosificación idónea en pacientes con ERC. Lo que parece no suscitar dudas es que la dosis recomendada por la ficha técnica para casos graves (hasta 900 mg/día en pacientes con función renal normal) es casi tres veces superior a la aconsejada por Hande, y que su utilización podría acompañarse de un marcado aumento de la eficacia del fármaco en todos los rangos de función renal, si bien no hay datos que avalen su seguridad (250).

VIII.I. FEBUXOSTAT

Es un inhibidor no purínico de la XO que, a diferencia del alopurinol, se metaboliza por vía hepática mayoritariamente como metabolitos inactivos y es excretado parcialmente por heces, lo que le convierte en un fármaco de especial interés en pacientes con ERC (280).

Los resultados de tres grandes ensayos clínicos realizados en pacientes con diferentes grados de función renal han demostrado que febuxostat es significativamente superior a alopurinol en cuanto a la consecución de la uricemia objetivo para todos los grados de función renal (desde FG > 30 ml/min, es decir, desde función renal normal hasta ERC grados 1-3), aunque el alopurinol sólo se utilizó en dosis de 300 mg/día como máximo en pacientes con función renal normal, y 100-200 mg en pacientes con ERC leve-moderada. El porcentaje de abandono de tratamiento por aparición de rash o alteraciones bioquímicas de disfunción hepática fue similar entre los pacientes que recibieron febuxostat y los tratados con alopurinol, sin que se observaran diferencias significativas en cuanto a aparición de efectos adversos (223-225). A partir de uno de estos ensayos se comparó la eficacia de febuxostat frente alopurinol en los distintos grados de ERC (1, 2 ó 3).

Recomendación 25: En pacientes con ERC se recomienda valorar el uso de febuxostat ya que se ha mostrado superior a alopurinol en todos los estratos de ERC leve-moderada, incluso a dosis de 40 mg/día, con una frecuencia de efectos adversos similar (NE 1b; GR A; GA 80%).

Febuxostat fue superior a alopurinol en todos los estratos de ERC incluidos (leve-moderada) una frecuencia de efectos adversos similar (281).

En pacientes con ERC leve-moderada se puede empezar con una dosis de 80 mg/día, aunque los estudios mencionados sugieren que 40 mg/día puede ser suficiente (en la Unión Europea no se ha probado la dosis de 40 mg). No se ha comparado la eficacia y seguridad de febuxostat

con la de alopurinol a las dosis elevadas con las que se han conseguido porcentajes de éxito superiores al 80% (278), ni se ha estudiado su empleo en pacientes con ERC grados 4-5, es decir, con filtrado glomerular menor de 30 ml/min. Por otro lado, se desconoce si los pacientes con hipersensibilidad a alopurinol pueden ser tratados con febuxostat de forma segura, ya que éste ha sido un criterio de exclusión en los estudios publicados hasta la fecha.

Según algunos autores, en pacientes con ERC grado 3 es razonable utilizar corticoides como tratamiento de los episodios agudos, alopurinol en dosis progresivas hasta los 800 mg/día como terapia hipouricemiante, y colchicina para la prevención de los ataques, reservando el empleo de febuxostat para los casos de intolerancia o fracaso en la consecución de los objetivos de uricemia preestablecidos(186).

VIII.J. DIÁLISIS

El tratamiento de diálisis se basa en el trasvase de solutos desde la sangre al líquido de diálisis, lo que afecta a la concentración de urato y a los fármacos empleados en el tratamiento de la gota, como la colchicina y el alopurinol. El uso de membranas de diálisis de alta permeabilidad facilita la utilización de estos compuestos en pacientes en diálisis, una vez ajustada su dosis, por lo que el tratamiento de la gota se basa en los mismos principios que en los enfermos con ERC que no precisan diálisis. Por otra parte, la diálisis también depura el urato mejorando considerablemente el control de la uricemia respecto a los enfermos con ERC que están en fases 4-5 de prediálisis. El febuxostat no ha sido probado todavía en pacientes sometidos a diálisis.

No se han realizado estudios específicos sobre pacientes gotosos con ERC grado 5 que precisan tratamiento con diálisis, por lo que las recomendaciones en este colectivo se basan en extrapolaciones de lo descrito para fases menos avanzadas de la ERC, en la experiencia con el uso de los fármacos recomendados, y en un análisis razonable de la farmacocinética y farmacodinámica de las medicaciones habituales para el tratamiento de la gota en este colectivo. En todo caso, los nefrólogos parecen encontrar menor grado de dificultad de la que las guías describen con el uso de estos compuestos (282).

De hecho, es posible que una excesiva precaución (entendida por muchos como contraindicación), haya originado una infrautilización de algunos fármacos, como el alopurinol o la colchicina, frente a otros con contraindicaciones más importantes, como los AINE y los corticosteroides (192).

VIII.J.1. Fundamentos

La comprensión de los mecanismos básicos de la diálisis es fundamental para interpretar su influencia en la actitud diagnóstica y terapéutica de muchas patologías, incluida la gota.

La diálisis es un tratamiento de depuración sanguínea que consiste en enfrentar la sangre a un líquido artificial (suero salino con calcio, bicarbonato, cloro y glucosa) libre de los solutos que se quieren depurar (como potasio, fósforo, urato, creatinina, urea, etc.), para generar un gradiente de concentración que facilite la difusión del soluto del plasma al líquido de diálisis o

viceversa. En la mayoría de los casos, la concentración del soluto es menor en el líquido de diálisis que en el plasma, produciéndose la difusión desde el plasma hacia el líquido.

La indicación habitual de la diálisis es la ERC en estadios muy avanzados (filtrado glomerular menor de 10 ml/min/1,73 m²), en los que el objetivo prioritario consiste en la depuración de los solutos que no pueden excretarse por vía renal y que en concentraciones excesivas generan riesgo para la vida. Las sustancias a depurar pueden ser de producción endógena (minerales, productos del metabolismo hidrogenado, etc.), o exógena (fármacos). En los casos de ERC avanzada y gota el urato pertenecería al primer grupo de solutos y los fármacos utilizados en el tratamiento de la gota, como colchicina o alopurinol, al segundo. El grado de depuración logrado mediante diálisis depende de las características físico-químicas de cada molécula. En general, a menor peso molecular del soluto mayor facilidad de eliminación mediante diálisis. Por tanto, es preciso tener en cuenta que los pacientes con gota y tratamiento de diálisis son los que muestran menor grado de depuración renal (ERC grado 5), tanto de urato como de los fármacos empleados en el tratamiento de la gota, aunque pueden tener algún nivel de depuración extrarrenal, que no aparece con niveles menores de ERC.

VIII.J.2. Tipos

A continuación se describen, a grandes rasgos, las dos modalidades de diálisis: hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La hemodiálisis consiste en dejar circular la sangre por un circuito extracorpóreo en el que se enfrenta al líquido de diálisis (libre de los solutos que se pretenden eliminar) a través de un filtro artificial (dializador) para lograr la depuración de solutos deseada. Se realizan varias sesiones semanales (generalmente tres) de 3-4 horas de duración. El descenso de la concentración de solutos en el plasma provoca, secundariamente, el paso de solutos desde el espacio intersticial hacia el plasma para equilibrar concentraciones. Debido a la gran capacidad de la hemodiálisis para depurar solutos de bajo peso molecular (menor de 1.000 daltons; el del urato es 168), la velocidad de eliminación del plasma hacia el líquido de diálisis es mucho mayor que la del paso de solutos desde el espacio intersticial hacia el plasma, por lo que la concentración sanguínea de dichos solutos suele ser alta (superior a lo normal) justo antes de la sesión de hemodiálisis, y baja (incluso por debajo de valores normales) inmediatamente después, para empezar a aumentar en los días siguientes a medida que el espacio intravascular vuelve a llenarse de este tipo de solutos, hasta la siguiente sesión. El urato, por su bajo peso molecular, no es una excepción. Su concentración sanguínea alcanzará el valle inmediatamente post-diálisis para ir aumentando progresivamente hasta el comienzo de la siguiente diálisis.

En cambio, en la diálisis peritoneal se aprovecha la estructura anatómico-funcional del peritoneo; la cavidad peritoneal está limitada por una monocapa de células mesoteliales que se continúa con un intersticio en el que circula la sangre por el interior de los capilares sanguíneos. La diálisis peritoneal se basa en la introducción y mantenimiento del líquido de diálisis en la cavidad peritoneal a través de un catéter. Durante la permanencia del líquido en este compartimento los solutos acumulados como consecuencia de la insuficiencia renal pasan de la sangre que circula por los capilares peritoneales al líquido de diálisis en virtud del gradiente de concentración generado entre ambos. En este tipo de diálisis es la propia membrana peritoneal es decir, el tejido intersticial que va desde la pared del capilar hasta la capa mesotelial que limita la cavidad peritoneal, la que actúa como filtro. A medida que pasan

las horas de permanencia en la cavidad el líquido de diálisis se va saturando de solutos (potasio, fósforo, urato, creatinina, urea...), con lo que se reduce el gradiente de concentración respecto al plasma y se pierde progresivamente la capacidad de depuración. Por eso se debe renovar el líquido de diálisis (extraer el que ha estado en la cavidad peritoneal e introducir uno nuevo), varias veces al día (3-4 cambios con permanencias promedio de 6-8 horas en la modalidad diurna, y 5-6 cambios con permanencias de 1-2 horas en la nocturna). En la hemodiálisis el paso de solutos desde la sangre al líquido es mucho más lento y progresivo que en la hemodiálisis, pero esta diferencia se compensa con su carácter continuo (a todas horas del día y de la noche y todos los días), frente a la brevedad e intermitencia de la hemodiálisis. La mayor lentitud en el paso de solutos desde la sangre al líquido de diálisis hace que la difusión inversa desde el espacio intersticial hacia el plasma para equilibrar concentraciones se produzca a ritmo similar, por lo que en la diálisis peritoneal no se producirán picos y valles en las concentraciones sanguíneas, a diferencia de lo descrito en la hemodiálisis.

VIII.J.3. Incidencia de gota en pacientes en diálisis

Existe cierta controversia sobre la incidencia de gota en pacientes sometidos a tratamiento de diálisis. Los datos de un registro de EEUU con información sobre más de 250.000 pacientes en diálisis mostraron una incidencia de gota de 5,4% al año; 11,5% a los 3 años; y 15,4% a los 5 años, unos valores superiores a los previamente publicados y que podrían estar sobreestimados por no haberse registrado posibles episodios de gota previos al inicio del tratamiento con diálisis (182). No obstante, los pocos estudios existentes sobre este tema han publicado cifras muy bajas de incidencia de gota en pacientes dializados y desde luego inferiores a las obtenidas en casos de ERC en prediálisis o en trasplantados renales.

Durante los episodios agudos de gota los monocitos secretan citoquinas proinflamatorias como interleukinas (IL) IL-1 y TNF- α ; sin embargo, en la ERC en fase muy avanzada la inmunosupresión de los monocitos disminuye su capacidad de síntesis de IL-1 β , IL-6, y TNF- α en respuesta al urato monosódico. Esta alteración podría ser responsable, al menos parcialmente, de la menor incidencia de gota en estos pacientes. Además del descenso de secreción de estas citoquinas, es posible que aumente la depuración de mediadores de la inflamación por la propia técnica de diálisis (255, 283-285).

Otra posible explicación al descenso de la incidencia de gota en pacientes en diálisis sería la depuración de ácido úrico por la técnica de diálisis, de la que se hablará posteriormente.

VIII.J.4. Tratamiento de los episodios de inflamación aguda

VIII.J.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos

La razón fundamental para no utilizar fármacos nefrotóxicos en pacientes con ERC es evitar un mayor deterioro de la función renal y retrasar, de esta forma, la necesidad de diálisis. Podría pensarse, por tanto, que una vez perdida la función renal, y siendo necesario el tratamiento crónico con diálisis para la supervivencia del paciente, ya no tiene sentido evitar las medicaciones nefrotóxicas. Sin embargo, incluso en pacientes en diálisis, la función renal residual contribuye de manera destacada a la depuración total de solutos acumulados en la insuficiencia renal (la eliminación total es la suma de la diálisis y de la función renal residual),

por lo que es muy importante mantener la función residual para reducir tanto la morbimortalidad como el impacto de la diálisis sobre la calidad de vida. Y es que cuanto menor sea la función renal residual mayor es la dosis de diálisis requerida, lo que se traduce en mayor duración o frecuencia de las sesiones en los pacientes en hemodiálisis y en mayor número de intercambios diarios del líquido de diálisis en los pacientes en diálisis peritoneal. En consecuencia, debe evitarse el uso de AINE en pacientes en tratamiento de diálisis (286).

VIII.J.4.2. Colchicina

Es sobradamente conocida la necesidad de mantener un elevado nivel de precaución para el uso de este fármaco, tanto en episodios agudos como en profilaxis, en pacientes con ERC, debido a la disminución de su aclaramiento. No obstante, esta precaución parece tener más sentido en casos de utilización prolongada que en episodios agudos, siempre que no se repitan los ciclos de tratamiento de forma precoz (287, 288). En pacientes con función renal normal el tratamiento de los episodios agudos se realiza con administración de tres tabletas de 0,5 ó 0,6 mg tras las que se recomienda no administrar más colchicina durante al menos 3 días (momento en el que se puede reconsiderar un nuevo ciclo), dada su acumulación intraleucocitaria. Por el contrario, en pacientes con $FG < 30$ mL/minuto (ERC grados 4-5) y sin otras opciones terapéuticas, el intervalo entre ciclos de tratamiento agudo se debe ampliar a 2 semanas (208, 289), con un control riguroso de CK, GPT y hematimetría para detectar posible toxicidad a nivel muscular, hepático o medular (290). No obstante, la Ficha Técnica de la FDA es menos restrictiva que la de la AEMPS, de donde proceden estos consejos.

Aunque no se ha descrito el intervalo entre dosis para pacientes en diálisis, lo lógico es que sea aún mayor o incluso que se evite la repetición de ciclos de colchicina durante los episodios agudos, sobre la base de que la diálisis no depura esta molécula y por tanto aumenta el riesgo de toxicidad (178). Efectivamente, la hemodiálisis convencional es ineficiente en la depuración de colchicina por su alta unión a proteínas y su disposición tisular (291). De hecho, las guías de prescripción de fármacos en insuficiencia renal señalan que la colchicina no es dializable (287, 292). Sin embargo, recientemente se ha descrito que las membranas de hemodiálisis de alta permeabilidad consiguen depurar cantidades tan importantes de colchicina que pueden requerir incluso un aumento de dosis en pacientes con indicaciones como la fiebre mediterránea familiar (293). Es decir, la utilización de las actuales membranas de diálisis no sólo elimina el riesgo de toxicidad por insuficiente depuración del fármaco y subsiguiente acumulación sino que, por el contrario, su gran poder de depuración puede obligar a aumentar la dosis. El uso de estas membranas es cada vez más frecuente (en muchas unidades superan al de membranas convencionales), lo que podría permitir una utilización segura de la colchicina.

Recomendación 26: El uso de membranas de hemodiálisis de alta permeabilidad, con elevado poder de depuración podría permitir una utilización segura de la colchicina en pacientes con ERC, pero hay que recordar que en España esta indicación no está recogida en su ficha técnica (NE 3a; GR B; GA 78%).

En cualquier caso se debe recordar que el uso de colchicina está contraindicado en la ficha técnica española si el filtrado glomerular es menor de 30 ml/min.

VIII.J.4.3. Corticoesteroides

Como ya se ha comentado, el uso de corticosteroides se recomienda especialmente cuando los AINE y la colchicina están contraindicados o son poco aconsejables, situación que se cumple en pacientes con ERC (149, 152) y en tratamiento de diálisis, razón por la que deberían considerarse la primera opción de tratamiento en los episodios agudos de este colectivo de enfermos, siempre que no coexista diabetes.

VIII.J.4.4. Corticotropina (ACTH)

Sus indicaciones y eficacia en el tratamiento de episodios de inflamación articular aguda por gota son similares a las de los corticosteroides (214-216). En España se dispone de tetracosáctida, un análogo de ACTH.

VIII.J.4.5. Agentes anti- interleukina 1

Estos medicamentos son eficaces y podrían ser eficientes en pacientes que presentan contraindicaciones para el resto de las opciones terapéuticas (ERC, diabetes y hepatopatías). Se desconocen pautas posológicas específicamente diseñadas para pacientes con ERC.

VIII.J.5. Profilaxis de la recurrencia de episodios agudos de inflamación

Según las recomendaciones vigentes, la profilaxis de los episodios agudos en pacientes en diálisis es un objetivo casi imposible, al menos de una forma segura y eficaz. Además de la baja eficacia de los corticoides y la recomendación de evitar los AINE hay que tener en cuenta que el aclaramiento de colchicina está significativamente disminuido en presencia de ERC por lo que se ha llegado a recomendar que se evite su uso en pacientes en diálisis, sobre la premisa de la teóricamente escasa depuración de esta molécula durante el procedimiento de diálisis (287, 291, 292).

No obstante, y como ya se ha dicho, el uso de membranas de alta permeabilidad en la hemodiálisis proporciona grados de depuración del fármaco que parecen permitir su utilización, al menos a las dosis indicadas (e incluso superiores en algunas patologías como la fiebre mediterránea familiar), lo que reduciría de forma importante el riesgo de toxicidad (287, 291-293).

Recomendación 27: En pacientes en hemodiálisis que precisan profilaxis de los episodios agudos sería aconsejable utilizar membranas de alta permeabilidad y pautar una dosis de 0,5-0,6 mg de colchicina post-diálisis, pero hay que recordar que esto no está aprobado en ficha técnica actualmente (NE 4; GR C; GA 78%).

Por tanto, en pacientes en hemodiálisis que precisen profilaxis de los episodios agudos sería aconsejable utilizar membranas de alta permeabilidad y pautar una dosis de 0,5-0,6 mg post-diálisis siguiendo la lógica de que el fármaco se depura más de lo que anteriormente se

pensaba. Sin embargo, en España, la ficha técnica contraindica la prescripción de colchicina en pacientes con filtrado < 30 ml/min.

VIII.J.6. Tratamiento hipouricemiante

VIII.J.6.1. Depuración de urato mediante diálisis

En términos cuantitativos, la mayoría de los autores define como pacientes hipoexcretores a los que excretan menos de 600-800 mg de ácido úrico al día. Mientras que en la mayor parte de los casos de gota la excreción renal de ácido úrico está basalmente reducida, en los que presentan insuficiencia renal progresiva la eliminación va disminuyendo a medida que avanza la enfermedad renal. Sin embargo, cuando un paciente con ERC en fase 5 inicia tratamiento de diálisis, tanto peritoneal como hemodiálisis, se incrementa considerablemente la cantidad diaria de ácido úrico que se elimina del organismo.

Se ha descrito que la hemodiálisis convencional consigue depurar cantidades de urato que permiten reducir los depósitos (294). Aunque la inmensa mayoría de los pacientes en hemodiálisis reciben tratamiento durante tres sesiones semanales de 180-240 minutos (hasta 2.000-3.000 mg de ácido úrico eliminados a la semana, lo que equivaldría a un promedio de 300-400 mg/día), la frecuencia y duración de estas sesiones, y por tanto la cantidad total de ácido úrico depurada, es potencialmente variable.

Recomendación 28: Las pautas de diálisis peritoneal de intensidad baja-media (3-4 permanencias diarias de líquido peritoneal) permiten extraer 500 mg diarios de ácido úrico (NE 3b; GR B; GA 78%).

De forma similar, la diálisis peritoneal puede ser aplicada con intensidad variable. Las pautas de tratamiento de intensidad baja-media (3-4 permanencias diarias de líquido peritoneal) permiten extraer 500 mg diarios de ácido úrico (295-298).

VIII.J.6.2. Sevelamer

Por otro lado, la ERC en fase avanzada se asocia con un aumento de la concentración sérica de fósforo que constituye una prioridad terapéutica debido a las posibles consecuencias sobre la morbilidad y la supervivencia. Sevelamer, un captor intestinal de fósforo empleado en el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la ERC avanzada, parece reducir la uricemia. En un reciente estudio de pacientes en hemodiálisis con niveles plasmáticos de urato superiores a 8 mg/dL, se han observado descensos mayores de 2,5 mg/dL (299). No obstante, está por definir su valor en el tratamiento de la gota o en la prevención cardiovascular en estos enfermos.

Recomendación 29: Sevelamer, un captor intestinal de fósforo empleado en el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la ERC avanzada, puede reducir la uricemia (NE 2a; GR B; GA 78%).

VIII.J.6.3. Alopurinol

En pacientes en hemodiálisis el aclaramiento de oxipurinol interdiálisis es mínimo, pero durante una hemodiálisis de 4 horas su concentración plasmática desciende en torno a un 40%, por lo que su vida media durante la hemodiálisis es menor que en personas con función renal normal. Por ello, el alopurinol debería ser administrado tras la sesión de diálisis (300).

Recomendación 30: El alopurinol debería ser administrado tras la sesión de hemodiálisis (NE 2a; GR B; GA 88%).

VIII.J.6.4. Otros fármacos

Lógicamente, en pacientes en diálisis no tiene sentido el tratamiento con uricosúricos porque la respuesta a cualquier fármaco que actúe a través de la eliminación urinaria de una sustancia está muy disminuida. Por otro lado, no hay experiencia en el uso de febuxostat ni de uricasas exógenas en estos pacientes.

VIII.K. TRASPLANTE RENAL

La incidencia de gota es elevada en este colectivo debido, en primer lugar, a la ERC de base y los factores de riesgo de hiperuricemia asociados y, en segundo lugar, a que muchos de los inmunosupresores que se utilizan en el tratamiento se metabolizan a través del citocromo P450, lo que complica la utilización de la colchicina. En estos pacientes se han probado los uricosúricos con buenos resultados, pero no el febuxostat.

Según los resultados de diversos estudios, la incidencia de gota en trasplantados renales oscila entre el 1,7 y el 35%, con una variabilidad aún mayor para la hiperuricemia (5-84%). A pesar de su elevada frecuencia en pacientes trasplantados, la incidencia es mucho menor en los que reciben tratamiento inmunosupresor libre de agentes anticalcineurínicos (301), y su historia natural varía respecto a la observada en la población general, ya que la aparición de tofos y ataques de artritis gotosa es mucho más rápida, tras un periodo de hiperuricemia, que en la población trasplantada. Además, los ataques suelen afectar a articulaciones menos “típicas” (302). Estas peculiaridades son el resultado de la combinación de diversos grados de insuficiencia renal y de la utilización de diuréticos e inhibidores de la calcineurina como parte del tratamiento inmunosupresor (303-306).

VIII.K.1. Fármacos inmunosupresores

Según la literatura, la ciclosporina es el inmunosupresor con mayor riesgo de hiperuricemia. Este compuesto produce vasoconstricción renal, con disminución subsiguiente del filtrado glomerular, y alteración del transporte tubular de ácido úrico. Su efecto vasoconstrictor puede ser potenciado por interacción con AINE (307). En los países occidentales el tacrolimus, perteneciente también al grupo de inmunosupresores anticalcineurínicos, ha sustituido casi por completo a la ciclosporina (308). No existe acuerdo sobre el riesgo de hiperuricemia del tacrolimus en comparación con la ciclosporina; según algunos estudios el riesgo es similar (309, 310), mientras que en otros se observa un descenso de la hiperuricemia con el uso de tacrolimus (303, 311). Dado que el tacrolimus ejerce un efecto similar al de la ciclosporina sobre la circulación renal es previsible que también presente interacción similar con los AINE.

Recomendación 31: En pacientes con trasplante renal, el tacrolimus por presentar un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina en teoría podría provocar interacción con los AINE (NE 2b; GR B; GA 100%).

Dentro de otra familia de inmunosupresores, los inhibidores del mTOR (*mammalian target of rapamycin*), como el sirolimus, inducen hiperuricemia con mucha menos frecuencia que la ciclosporina (19% versus 52%, tras 3 meses de tratamiento) (312).

La azatioprina es metabolizada por la XO que a su vez es inhibida por el alopurinol y el febuxostat. La administración simultánea de ambos compuestos enlentece el metabolismo de la azatioprina y aumenta el riesgo de toxicidad de médula ósea, por lo que su asociación está contraindicada.

Recomendación 32: En pacientes con trasplante renal, la administración simultánea de azatioprina y alopurinol reduce el metabolismo de la azatioprina y aumenta el riesgo de toxicidad de médula ósea, por lo que su asociación está contraindicada (NE 2b; GR B; GA90%).

No obstante, en los países occidentales generalmente no se utiliza la azatioprina como inmunosupresor en pacientes trasplantados (308), habiendo sido sustituida por el micofenolato, que no presenta interacciones con el alopurinol, lo que permite la utilización simultánea.

VIII.K.2. Tratamiento de los episodios de inflamación aguda

El tratamiento de los episodios agudos en pacientes trasplantados está sujeto a las mismas consideraciones que en no trasplantados con ERC, debido a que ambos grupos comparten

situaciones similares como ERC, HTA, empleo de diuréticos, etc. Por consiguiente, son preferibles los esteroides a la colchicina, y deben evitarse los AINE.

La indicación de colchicina es menor en el subgrupo de pacientes tratados con anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) que en los no trasplantados. Esta afirmación se basa en la mayor toxicidad de la colchicina en pacientes que toman inhibidores del citocromo P450 (CYP3A4) o de la glicoproteína P (P-gp) (208, 209). La mayoría de los pacientes trasplantados reciben corticoides e inhibidores de la calcineurina como tratamiento inmunosupresor y muchos de ellos además, toman tratamiento hipolipemiante con estatinas, fármacos que además de potenciar la miotoxicidad, inhiben o se metabolizan a través de dichos citocromos. Por otra parte, la ciclosporina podría alterar la eliminación renal y hepática de colchicina (313, 314). En caso de que sea necesario utilizar colchicina, los resultados de un estudio de interacción ciclosporina-colchicina recomiendan reducir la dosis de esta última a 1/3 en episodios agudos y a 1/4 en profilaxis, dada la potente inhibición que la primera ejerce sobre la glicoproteína P (315).

Recomendación 33: En caso de que sea necesario utilizar colchicina en pacientes con trasplante renal y ciclosporina A, se recomienda reducir la dosis de la colchicina a 1/3 en episodios agudos y a 1/4 en profilaxis (NE 2b; GR B; GA77%).

Aunque no se ha estudiado la interacción con tacrolimus, se recomienda utilizar la asociación con colchicina de forma similar, ya que el tacrolimus también es un fuerte inhibidor de la glicoproteína P (316).

Por su parte, los corticoides parecen dar buen resultado en el tratamiento de las crisis agudas, aunque sólo disponemos de algún estudio pequeño (13 pacientes) (317).

Recomendación 34: En pacientes con trasplante renal los corticoides pueden ser una opción terapéutica en el tratamiento de las crisis agudas (NE 3b; GR B; GA90%).

El mecanismo de acción de la corticotropina también la convierte en una posible alternativa terapéutica, aunque por el momento carecemos de estudios específicos en pacientes trasplantados.

Recomendación 35: En pacientes con trasplante renal la corticotropina es una potencial alternativa terapéutica en el tratamiento de las crisis agudas (NE 4; GR C; GA 70%).

VIII.K.3. Profilaxis de la recurrencia de episodios de inflamación aguda

Al igual que en el tratamiento de los episodios de inflamación aguda (ver apartado anterior), en la profilaxis de la recurrencia se debe evitar el uso de AINE y prescindir, en la medida de lo posible, de la colchicina o utilizarla con la máxima prudencia. Por tanto, este es el grupo de

pacientes renales que plantean más problemas para la profilaxis de crisis agudas (nivel de evidencia IV, fuerza de recomendación C).

VIII.K.4. Tratamiento hipouricemiante

Aunque no se dispone de evidencia, los pacientes trasplantados parecen presentar tendencia a la repetición de los ataques de gota, por lo que algunos autores recomiendan iniciar tratamiento hipouricemiante tras el primer episodio. Tanto el alopurinol como los agentes uricosúricos se han mostrado eficaces y razonablemente seguros en el manejo de la hiperuricemia de pacientes trasplantados, con ventaja para los segundos. La benziodarona, a dosis de más de 75 mg, se ha mostrado más eficaz que el alopurinol en el control de la hiperuricemia postrasplante (318). La benzbromarona también ha demostrado gran eficacia en trasplantados, incluso en los tratados con ciclosporina (319, 320).

Recomendación 36: En pacientes con trasplante renal la benzbromarona ha mostrado gran eficacia, incluso en tratados con ciclosporina A (NE 2a; GR B; GA 90%).

La litiasis por ácido úrico es muy rara, lo que contrasta con la alta incidencia de hiperuricemia y gota en trasplantados renales tratados con ciclosporina (46). Finalmente, no se han evaluado la rasburicasa ni el febuxostat en pacientes trasplantados; en estos pacientes el amlodipino aumenta el aclaramiento de ácido úrico (321, 322), aunque su papel en el manejo de la gota no ha sido definido.

IX. CONSIDERACIONES ESPECIALES

IX.A. VISIÓN DE LA ENFERMERÍA

La existencia de una clara relación entre dieta, hábitos de vida y aparición de hiperuricemia y gota es un hecho conocido desde hace mucho tiempo. Por lo tanto, y al igual que ocurre en otras patologías metabólicas, la promoción de hábitos de vida saludables adquiere una importancia capital en estos pacientes (323), máxime si se tiene en cuenta que es una medida inocua y de bajo coste económico. Las opciones no farmacológicas pueden ser consideradas medidas terapéuticas en sí mismas o pueden asociarse a tratamiento farmacológico para conseguir un mejor control de la enfermedad (149, 324).

Los programas de educación para el paciente (PEP) se definen como el conjunto de actividades estructuradas dirigidas a aumentar el nivel de conocimiento de los enfermos sobre una patología concreta y a cambiar comportamientos relacionados con su salud. Un programa de este tipo sólo se considera efectivo si es capaz de producir cambios dirigidos hacia la adopción de hábitos de vida saludables. No podemos olvidar que los pacientes, además de padecer gota, son personas con unas circunstancias personales, familiares, y laborales concretas. Por consiguiente, para lograr los objetivos terapéuticos específicos, pactados previamente con ellos, y para poder realizar un diseño adecuado de las intervenciones del programa educativo, es de vital importancia efectuar una valoración integral u holística del paciente.

Recomendación 37: La enfermera de Reumatología puede impartir al paciente con gota un programa de educación específico, definido éste como un conjunto de actividades estructuradas orientadas a aumentar el nivel de conocimiento de los enfermos sobre la gota y a fomentar estilos de vida saludable (NE 5; GR D; GA93%).

A pesar de reconocer los efectos beneficiosos demostrados de estas intervenciones, la experiencia confirma las dificultades que plantea poder vincular a un paciente a la adopción de hábitos de vida saludables. Aumentar el nivel de conocimientos del paciente en relación a su enfermedad no es difícil, sin embargo la modificación de comportamientos negativos o nocivos para la salud es un proceso mucho más complicado. Por consiguiente, uno de los objetivos fundamentales de los PEP es incrementar la autoeficacia, definida como la confianza que tiene una persona en lograr un determinado objetivo (325), de forma que los pacientes con elevados niveles de autoeficacia creen que pueden conseguir cambios positivos en su salud. Otro factor básico para la modificación de comportamientos, además de la autoeficacia, es la motivación. Algunos autores han publicado diferentes estrategias encaminadas a aumentar nuestra capacidad de motivar al paciente (326, 327).

Aunque la evidencia científica disponible es escasa, existe una percepción generalizada de que la educación para la salud dirigida al paciente con gota mejora las medidas de resultado tanto de manera directa, en términos de mejoría de la autoeficacia percibida por el paciente, como de manera indirecta, mediante el aumento de la adherencia al tratamiento y mejor cumplimiento de hábitos de vida saludables (149).

Puesto que en una proporción importante de pacientes la hiperuricemia forma parte de un síndrome metabólico concomitante, la presencia de gota debe alertar sobre la asociación de otros factores de comorbilidad modificables (323), cuya detección y tratamiento constituyen una parte fundamental del manejo terapéutico.

IX.A.1. Plan de educación al paciente

Recomendación 38: El programa de educación al paciente con gota (individualizado o grupal) contendrá los siguientes temas claves: objetivo terapéutico, dieta y consumo de bebidas alcohólicas, manejo del dolor, manejo del riesgo cardiovascular, control de peso, ejercicio físico, así como información sobre los tratamientos prescritos con el fin de mejorar la adherencia y seguridad del paciente (NE 5; GR D; GA86%).

La aplicación de recomendaciones generales relacionadas con una dieta saludable, la reducción del sobrepeso, la restricción de alimentos ricos en purinas y azúcares refinados, así como la reducción del consumo de bebidas alcohólicas (328, 329), pueden disminuir la uricemia y, por tanto, el riesgo de ataques de gota. Además pueden producir un efecto beneficioso en otras patologías asociadas, como la hiperlipidemia, la HTA, la aterosclerosis, y la resistencia a la insulina (1, 149, 324, 330, 331).

Además de estas recomendaciones generales, se presentan a continuación los temas claves a incluir en el PEP:

Manejo del dolor: se debe advertir al paciente de la necesidad de tomar el tratamiento analgésico prescrito de la manera pautada, y evitar la autoprescripción. Además, la aplicación de frío en la articulación dolorosa puede ser de utilidad.

Dieta: No se ha establecido por el momento el tipo de dieta más efectivo para el manejo del paciente con gota (331) debido, al menos en parte, a que la restricción estricta del contenido de purinas en la dieta sólo consigue descensos moderados (entre un 15-20%) de los niveles de uricemia (figura 4).

Por otra parte, es importante mencionar que las dietas basadas en el consumo de alimentos con bajo contenido en purinas suelen tener algunos inconvenientes relacionados fundamentalmente con su elevado contenido en carbohidratos refinados y grasas saturadas; sin embargo, las dietas dirigidas a disminuir la resistencia insulínica disminuyen los niveles plasmáticos de urato además de mejorar la sensibilidad a la insulina, con lo que consiguen mejorar los niveles plasmáticos de glucosa, insulina y triglicéridos. Todo ello permitiría, a su vez, una reducción de la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

A pesar de que no existe un consenso claro sobre el tipo de dieta más efectivo, se dispone de recomendaciones dietéticas generales para el manejo de pacientes con gota que deberían utilizarse fundamentalmente en las consultas de enfermería. Entre estas recomendaciones hay que tener en cuenta las siguientes:

- Se debe evitar el consumo excesivo (más de dos veces por semana) de carnes rojas, vísceras y proteínas animales, puesto que aportan elementos para la síntesis purínica y de grasas saturadas y disminuyen la excreción renal de ácido úrico; las bebidas alcohólicas “*per se*” inducen hiperuricemia al reducir la eliminación de ácido úrico y aumentar su producción (36), especialmente la cerveza (con o sin alcohol) debido a su

elevado contenido en guanosina, una purina (36, 332); la ingesta de glucosa y otros carbohidratos simples no aumenta los niveles plasmáticos de urato, al contrario de lo que sucede con la fructosa. De hecho, el consumo de bebidas y/o refrescos azucarados y con fructosa se asocian con un incremento del riesgo de gota en ambos sexos (333). Por último, se deben evitar los períodos prolongados de ayuno puesto que aumentan la hiperuricemia catabólica.

- Se debe aconsejar la realización de 3-5 comidas al día (330). Algunos alimentos son especialmente recomendables. Por ejemplo, los refrescos “light” (no se asocian a mayor riesgo de gota); los alimentos integrales mejoran la sensibilidad a la insulina; las proteínas vegetales, como nueces, avena, legumbres, judías, lentejas y vegetales (1) no se relacionan con mayor riesgo de gota, *ni siquiera las que tienen un contenido elevado en purinas* (espinacas, espárragos, setas, champiñones, puerros, coliflor, rábanos) (324); los aceites vegetales y el pescado azul son recomendables por su contenido en ácidos grasos omega-3 (330); el consumo de café se asocia a menores niveles de uricemia que el de té (334); la leche y sus derivados (desnatados); los huevos son los alimentos proteicos más pobres en purinas; el vino en cantidades moderadas (1 copa al día en mujeres; 1-2 copas al día en varones) no se asocia a un aumento de la uricemia (332); y los suplementos de vitamina C (500 mg/día mínimo) que tienen efecto uricosúrico.

Riesgo cardiovascular: Algunas evidencias avalan la relación entre hiperuricemia, aterosclerosis y enfermedad coronaria, posiblemente debido a la asociación entre la hiperuricemia y la disfunción endotelial (54, 335-337). Por consiguiente, la valoración del riesgo cardiovascular y la monitorización de los factores de riesgo clásicos constituyen una parte obligada del manejo terapéutico del paciente con hiperuricemia y gota. En este sentido, es importante recordar que el tabaquismo es un factor de riesgo modificable que debe ser abordado en la entrevista con los enfermos (149).

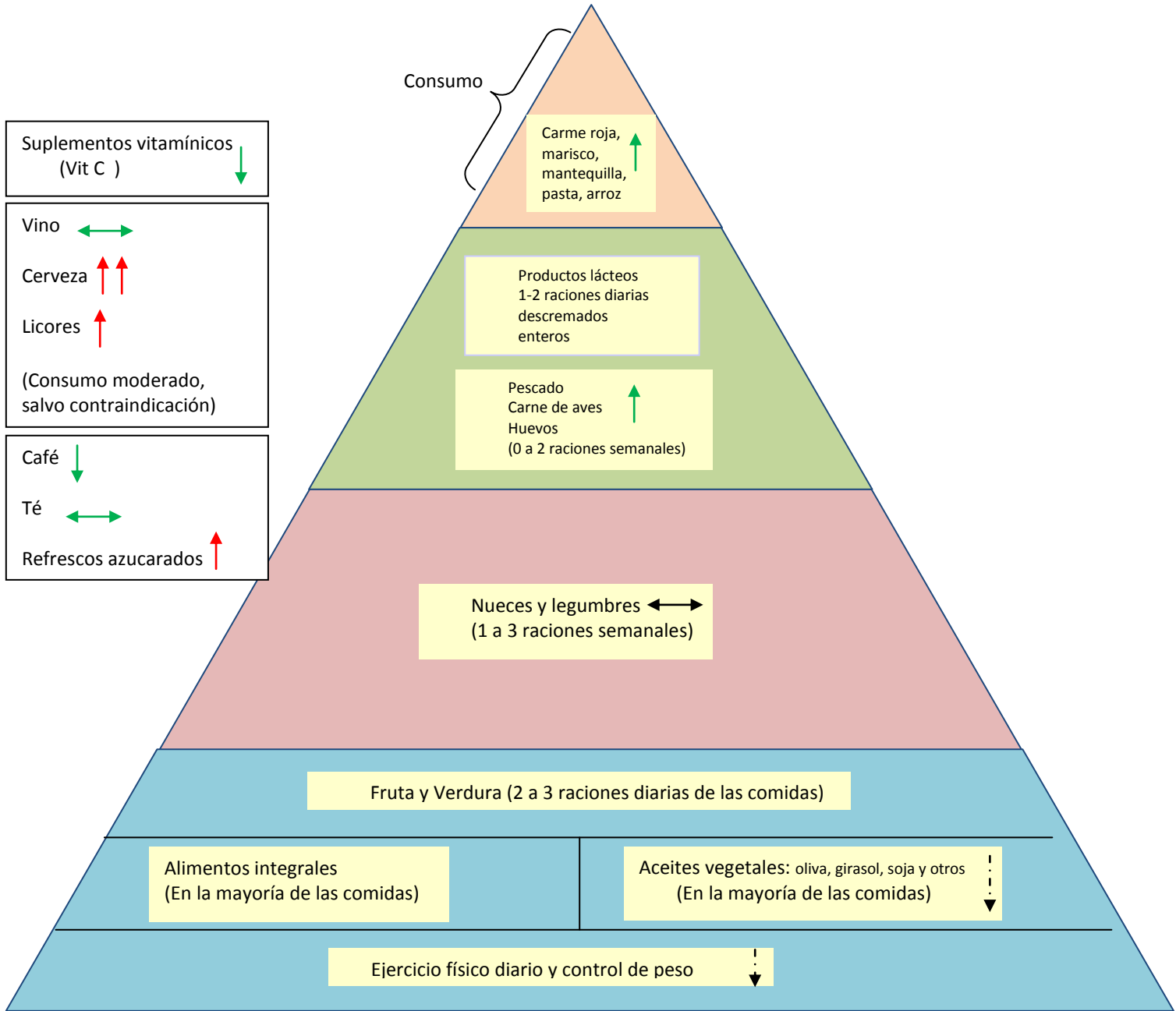
Control de peso: La recomendación sobre la utilización de una dieta destinada a la reducción del peso es especialmente importante en pacientes obesos con gota, debido a la frecuente coexistencia de síndrome metabólico y otras patologías asociadas. Se ha demostrado que el aumento de peso y la existencia de mayor volumen de tejido adiposo son factores predictores de gota en varones, debido tanto a un aumento de la producción como a un descenso de la excreción renal de urato, mientras que la pérdida de peso es un factor de protección (338). Los resultados de algunos estudios epidemiológicos sugieren que la restricción calórica y la pérdida de peso se acompañan de un descenso en los niveles de urato plasmático debido al aumento en la excreción y a la disminución de la síntesis de ácido úrico (172, 339).

Ejercicio físico. La realización de ejercicio regular es un hábito saludable que se debe promover en todos los pacientes con hiperuricemia y gota (324).

Adherencia al tratamiento: Todos los fármacos pueden producir efectos adversos. Es necesario que la enfermera los conozca, así como las posibles interacciones medicamentosas y los cambios en el perfil de toxicidad de los medicamentos cuando se administran de manera combinada. Por consiguiente, además de realizar una estrecha monitorización del tratamiento, se debe suministrar información suficiente e individualizada sobre la posible toxicidad derivada de la utilización de estos fármacos, con el fin de evitar el abandono terapéutico. De igual manera, se debería facilitar un mecanismo de contacto inmediato entre la enfermería y el paciente (por ejemplo, telefónico) para poder resolver las dudas relacionadas con el tratamiento de forma rápida y efectiva.

De este modo se intentaría garantizar un cumplimiento terapéutico adecuado y evitar visitas “a demanda” por falta de observancia del esquema de tratamiento pautado al paciente.

Gráfico 3. Influencia de la dieta en la gota.



Adaptado de Choi HK et al., 2005 (1). Las flechas hacia arriba indican aumento del riesgo de gota, las flechas hacia abajo disminución del riesgo, y las flechas horizontales señalan la ausencia de efecto sobre el riesgo. Las líneas discontinuas indica potencial efecto pero sin evidencia clara sobre el desarrollo de gota.

IX.B. VISIÓN DEL PACIENTE

El diagnóstico de gota no tiene por qué producir sentimientos negativos. Es una patología frecuente y no autoinfligida. El paciente necesita que en el momento del diagnóstico se le aporte información adecuada ya que, en general, el médico de AP comunica la sospecha del proceso y ofrece soluciones rápidas e inmediatas, pero no existe posibilidad de dedicar suficiente tiempo a explicaciones exhaustivas.

Aunque el MAP es el responsable del control de todos los procesos patológicos de un paciente, la realidad es que sólo puede resolver preguntas inmediatas y de carácter genérico sobre la mayoría de ellos, lo que sucede especialmente en el caso de la gota. Por consiguiente, la relación con el especialista se torna muy importante, ya que este profesional es el que puede suministrar información suficiente sobre la enfermedad, la frecuencia de las crisis y la forma de reconocerlas, la idoneidad de los diferentes tratamientos y los efectos secundarios y sus posibles alternativas.

Saber que la gota se produce por el depósito de cristales de ácido úrico, en relación fundamentalmente con los hábitos alimenticios o el uso de medicamentos como los diuréticos, facilita el afrontamiento adecuado del proceso y ofrece al paciente, y a los especialistas, la posibilidad de intentar buscar un equilibrio entre sus hábitos dietéticos y los fármacos que utiliza para el manejo de otros procesos, además de averiguar el tratamiento que mejor le va y que puede disminuir la probabilidad de aparición de crisis. Por consiguiente, es imprescindible que el paciente deposite su confianza en el especialista responsable de su tratamiento para poder cumplir sus indicaciones.

IX.B.1. Recomendaciones para los pacientes

1. El establecimiento de una relación de confianza mutua entre el médico y el paciente es fundamental para conocer la situación real del proceso, facilitar la comprensión de sus mecanismos de producción y generar un clima de relativa seguridad que garantice la observancia terapéutica. La fe en el profesional es clave para confiar en su capacidad para manejar la enfermedad y obtener unos resultados terapéuticos adecuados.
2. El mantenimiento de una actitud positiva ante la vida y la enfermedad en general también es importante, tanto para el paciente (porque le permite un afrontamiento correcto), como para el médico (porque facilita la relación con el enfermo y el establecimiento de un plan terapéutico individualizado y correcto).
3. Es esencial individualizar el proceso, no sólo por la enfermedad en sí misma, sino porque la actitud y la vivencia ante la misma puede ser muy distinta entre los pacientes. No todo el mundo es capaz de afrontar determinadas experiencias y vivencias con la madurez y la calma necesarias.
4. Con el fin de utilizar los fármacos adecuados en cada caso y disminuir el riesgo de efectos secundarios asociados es muy importante realizar un interrogatorio cuidadoso sobre todos los medicamentos que toma el paciente y la magnitud de sus crisis.

5. El reto del médico, como profesional, es conocer bien el proceso de cada paciente, sus peculiaridades y sus necesidades. No obstante, el paciente es el que mejor sabe cuál es su situación clínica y, en algunas ocasiones, debe prevalecer su criterio sobre el del médico, especialmente en el caso del MAP. *“Nadie sabe mejor que el propio paciente cuando debe ir a urgencias”*.
6. El MAP es el responsable del seguimiento global del paciente, mientras que el especialista es el que debe ocuparse de las situaciones agudas y los problemas concretos.
7. La disponibilidad actual de historia clínica electrónica permite una comunicación fluida y permanente entre los diferentes niveles asistenciales, lo que facilita un proceso asistencial más ágil, sobre todo en cuanto a la obtención de resultados. Además, la informatización de la historia clínica y de las pruebas complementarias permite el acceso inmediato de cualquier profesional y por tanto, mejora de manera importante la labor asistencial. Por último, es importante disponer de informes redactados en letra legible, preferentemente impresa.

Existe una demanda generalizada de los pacientes respecto a su mayor participación en la toma de decisiones en base a la disposición de mayor información. Es un tema controvertido ya que el médico puede pensar que la opinión que debe prevalecer es la suya, puesto que se apoya en aspectos científicos o técnicos. Es muy difícil encontrar una solución intermedia. El médico puede reaccionar mal si el paciente le exige determinadas actuaciones en base a información recabada en internet u otros medios, que puede no ser científicamente contrastada. El paciente puede sugerir opciones y confiar en el criterio médico. Es fundamental, por tanto, crear un clima de confianza mutua que permita una explicación clara y pausada de los mecanismos que intervienen en la génesis del proceso y en la acción de los fármacos, de forma que el paciente pueda tomar la decisión más adecuada sobre su enfermedad y su tratamiento.

El paciente cree en el efecto beneficioso de la dieta, aunque su experiencia le dice que las crisis no siempre están provocadas por cambios en la alimentación. En cualquier caso, la relación con la dieta debe ser relativa y flexible, ya que las conductas extremas nunca son buenas. Es importante conocer los alimentos y pautas que pueden aumentar el ácido úrico y tener “cierto cuidado” pero sin vivir obsesionado. Lo ideal es encontrar un término medio.

Es consciente de sus limitaciones pero no le hacen sufrir. Ya ha vivido lo que tenía que vivir. Uno las acepta y se amolda. Y encuentra otras satisfacciones en la vida: las aficiones, los amigos, la familia, etc.

X. MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA. CRITERIOS DE DERIVACIÓN

X.A. DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Recomendación 39: A pesar de que el patrón oro para el diagnóstico de gota es la visualización de cristales, en pacientes con sintomatología típica, como artritis intercurrente con resolución completa en la primera articulación MTF (podagra) en presencia de hiperuricemia previa, el diagnóstico clínico puede ser una alternativa razonable para el médico de AP hasta su diagnóstico definitivo (NE 5; GR D; GA 91%).

Las manifestaciones clínicas de la de gota pueden ser heterogéneas pero, en general, se pueden distinguir 4 fases características: depósito de urato sin manifestaciones clínicas, episodios de inflamación aguda intercurrentes con resolución completa, periodo asintomático entre crisis, y gota crónica.

El patrón oro en el diagnóstico de gota es la demostración de cristales de urato en el líquido sinovial o en el aspirado de tofos mediante microscopia con luz polarizada (73, 152). Sin embargo, la mayoría de los MAP carecen de experiencia para la realización de artrocentesis y tampoco disponen de laboratorios de referencia y equipamiento adecuado. Por consiguiente, en este nivel asistencial sólo puede hacerse un diagnóstico de probabilidad basándose en la historia clínica, la exploración física, las determinaciones analíticas y las pruebas de imagen que habitualmente se reducen a un estudio radiográfico simple. En la mayoría de los pacientes puede establecerse un diagnóstico de presunción razonable en función de la presencia de múltiples características clínicas típicas (340, 341) observables mediante la realización de una cuidadosa historia clínica personal y familiar, y una exploración física exhaustiva. Entre estas características típicas hay que incluir las siguientes:

- Monoartritis aguda con dolor intenso y enrojecimiento (hasta un 80% de los episodios iniciales de gota son monoarticulares)
- Localización preferente en las extremidades inferiores, especialmente primera MTF
- Antecedentes de episodios inflamatorios en articulaciones de extremidades inferiores
- Resolución completa del episodio agudo en un periodo de tiempo variable, entre pocos días y dos semanas
- Presencia de lesiones que sugieran tofos
- Antecedentes familiares de gota y utilización de fármacos hiperuricemiantes
- Presencia de comorbilidad y factores de riesgo de gota como: obesidad, HTA, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia y diabetes.

En la tabla 20 se presentan las propuestas y la fuerza de la recomendación (SOR) del diagnóstico clínico establecido por los expertos.

Además, se ha desarrollado una escala de predicción clínica para ayudar al diagnóstico de artritis gotosa aguda en AP sin necesidad de artrocentesis (108) que está disponible en

internet ([UMC gout calculator](#)). La escala combina datos de la historia clínica y de la exploración física con los niveles séricos de urato (tabla 21). El diagnóstico clínico realizado por los médicos de familia tiene una validez moderada. La utilización de la escala propuesta aumenta discretamente la probabilidad de un diagnóstico correcto, pero su principal utilidad es que ayuda a descartarlo (VPN 87%). Una puntuación inferior a 4 indica una probabilidad sumamente baja de que el cuadro clínico se deba a gota. La principal limitación de este estudio es que se llevó a cabo en pacientes con monoartritis (57% en la 1ª MTF y 85% en articulaciones acras de miembros inferiores), que presentaban eritema en el 89% de los casos. Por consiguiente, estos datos aplican a pacientes con formas clínicas típicas, en los que el diagnóstico muestra una concordancia considerable con el patrón oro, pero no se pueden extrapolar a otras formas de presentación.

Tabla 20. Propuestas y fuerza de la recomendación del diagnóstico clínico.

Propuesta	SOR (IC95%) EVA 100	A-B%
En las crisis gotosas el desarrollo rápido de dolor grave, hinchazón y sensibilidad en menos de 6-12 horas, especialmente con eritema, es altamente sugestivo de enfermedad por depósito de cristales, aunque no es específico de gota.	88 (80-96)	93
En las presentaciones típicas de gota (por ejemplo, podagra recurrente con hiperuricemia) el diagnóstico clínico por sí solo es bastante exacto, aunque no puede considerarse definitivo sin demostración de cristales.	95 (91-98)	100
La identificación de cristales de UMS en el líquido sinovial o en aspirado de tofos permite un diagnóstico definitivo de gota.	96 (93-100)	100
En todas las muestras de líquido sinovial obtenidas a partir de articulaciones inflamadas sin diagnóstico etiológico, se recomienda una visualización microscópica en busca de cristales de UMS.	90 (83-97)	87
La identificación de cristales de UMS en las articulaciones asintomáticas puede permitir el diagnóstico definitivo en los períodos entre crisis.	84 (78-91)	93
La gota y la artritis séptica pueden coexistir. En casos de sospecha de artritis séptica se debe realizar tinción de Gram y cultivo del líquido sinovial, incluso a pesar de la identificación de cristales de UMS.	93 (87-99)	93
Aunque la hiperuricemia es el factor de riesgo más importante para la gota, los niveles plasmáticos elevados de urato no confirman ni descartan la enfermedad. Muchos pacientes con hiperuricemia no desarrollan gota, y durante los ataques agudos los niveles de urato pueden ser normales.	95 (92-99)	93
La excreción renal de ácido úrico se debe determinar en pacientes con gota seleccionados, especialmente los que presentan antecedentes familiares de aparición temprana de gota, episodios agudos en menores de 25 años, o litiasis renal.	72 (62-81)	60
Aunque las radiografías pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial y pueden mostrar características típicas de la gota crónica, no lo son para la confirmación diagnóstica.	86 (79-94)	93
Deben valorarse los factores de riesgo de gota y la existencia de comorbilidades, especialmente las relacionadas con el síndrome metabólico (obesidad, hiperglucemia, hiperlipidemia, e hipertensión)	93 (88-98)	100

A-B%: Porcentaje de la fuerza de la recomendación, basada en la escala ordinal de EULAR (A= totalmente recomendable, B= muy recomendable, C= moderadamente recomendable, D= débilmente recomendable, E= no se recomienda)

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; UMS= urato monosódico; SOR= fuerza de recomendación (*Strength of recommendation*); EVA= escala visual analógica (0-100 mm, 0= no recomendado, 100= totalmente recomendable).

Tabla 21. Escala de predicción clínica para el diagnóstico de artritis gotosa aguda en AP.

Criterio	Puntuación
Sexo masculino	2,0
Episodios previos de artritis	2,0
Inicio de los síntomas en 1 día	0,5
Hiperemia de la articulación	1,0
Afectación de la primera articulación MTF	2,5

HTA o enfermedad cardiovascular	1,5
Ácido úrico >5,88 mg/dL	3,5

Interpretación: la probabilidad de gota es del 2,8% para puntuaciones ≤ 4 ; del 27% para puntuaciones >4 y <8 ; y del 80,4% para puntuaciones ≥ 8 . **Abreviaturas:** MTF= metatarsfalángica; mg= miligramo; dL= decilitro; HTA= hipertensión arterial.

X.B. RECOMENDACIONES GENERALES EN ATENCIÓN PRIMARIA

La hiperuricemia y la gota se asocian con frecuencia a HTA, obesidad, diabetes, hiperlipemia, aterosclerosis, e ingesta de bebidas alcohólicas. Ciertas estrategias nutricionales y cambios en el estilo de vida pueden tener un papel beneficioso, tanto en la hiperuricemia como en los procesos asociados. La comunicación y el contacto más estrecho entre los pacientes y los médicos de AP pueden favorecer la observancia de estas medidas.

Se debe instruir al paciente sobre su enfermedad, los factores precipitantes y las consecuencias a largo plazo, así como sobre el control y manejo de los factores de riesgo cardiovascular, insistiendo especialmente en la importancia de la HTA.

En un meta-análisis de 13 ensayos se evaluó el efecto de la vitamina C sobre la uricemia. En términos globales la calidad metodológica de los ensayos analizados era baja, especialmente en cuanto al diseño, observándose una importante heterogeneidad (resultado no concluyente), y un impacto máximo sobre la uricemia (límite superior del intervalo de confianza 95%) de 0,6 mg/dL (5).


Recomendación 40: La educación del paciente y las modificaciones en el estilo de vida, especialmente en cuanto a la pérdida de peso, la dieta, y la reducción del consumo de alcohol, son aspectos fundamentales del manejo del paciente en los que el médico de AP puede tener un papel primordial (NE 2a; GR B; GA 100%).

X.B.1. Ataque agudo

Consultar el **capítulo XI** para mayor información.

En el manejo terapéutico del episodio agudo desde AP, dado que la prescripción de AINE es muy habitual, se debe prestar especial atención a la evaluación previa de las enfermedades asociadas, riesgo cardiovascular, y riesgo de sangrado gastrointestinal antes de iniciar del tratamiento, ya que todas estas situaciones pueden limitar alguna de las opciones disponibles. En fechas recientes se ha publicado un documento de consenso sobre el uso de AINE (342) en función del riesgo cardiovascular y de sangrado gastrointestinal del paciente, realizado por un grupo multidisciplinar. Además, se ha desarrollado una herramienta disponible en internet que ofrece distintas alternativas de tratamiento (<http://www.e-hims.com/Sensor/>).

Tabla 22. Uso de AINE en función del riesgo cardiovascular y gastrointestinal

Riesgo gastrointestinal ¹	Riesgo cardiovascular ²	
	Bajo	Elevado
Bajo  Elevado	• AINE no selectivos ³ • Inhibidores Cox-2 ⁴ • AINE no selectivos ¹ + IBP	• Naproxeno + IBP • Naproxeno + IBP
	• Ibuprofeno/Diclofenaco + IBP • Celecoxib + IBP	• Evitar AINE en la medida de lo posible • En casos necesarios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diclofenaco/naproxeno + IBP ○ Inhibidores Cox-2⁴ + IBP

¹El riesgo gastrointestinal elevado se relaciona con el número de factores de riesgo gastrointestinal presentes (episodios previos, edad ≥65 años, utilización continuada de AINE, uso concomitante de aspirina/anticoagulantes/corticoesteroides).

²Riesgo Cardiovascular: riesgo a 10 años evento cardiovascular fatal (bajo <10%; elevado ≥10%)

³Ibuprofeno/Diclofenaco/naproxeno

⁴Celecoxib, etoricoxib

Recomendación 41: La elección del tratamiento tendrá en especial consideración las enfermedades asociadas y las posibles interacciones con los medicamentos utilizados para tratarlas. Durante los episodios agudos de inflamación no deben prescribirse, suspenderse o modificarse las dosis de fármacos reductores de la uricemia (NE 5; GR D; GA 100%).

- La respuesta clínica depende del tiempo que se tarda en iniciar el tratamiento, obteniéndose mejor respuesta con el inicio precoz.
- En los ataques agudos, la inyección intraarticular de corticoides rara vez es aplicable en AP.
- En los pacientes con episodios de inflamación aguda no debe suspenderse el tratamiento hipouricemiante si ya lo estaban tomando antes del ataque. La terapia hipouricemiante no debe iniciarse durante un ataque agudo de gota.
- En relación a la profilaxis de los episodios agudos de gota, se recomiendan seguir las mismas indicaciones que en atención especializada (ver **capítulo XI**).
- Se recomiendan seguir las mismas indicaciones de tratamiento hipouricemiante que se deben utilizar en atención especializada (ver **capítulo XI**).

IX.B.2. Evaluación y manejo de comorbilidades

Consultar el **capítulo VII** para mayor información.

En la evaluación inicial de los pacientes se deben identificar las posibles comorbilidades mediante lista de comprobación en la que debe constar los siguientes procesos: obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, HTA, enfermedad renal crónica y sus estadios, abuso de alcohol, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular cerebral, hipercolesterolemia, enfermedad coronaria, sangrado gastrointestinal alto o bajo, trasplante de órganos e interacciones farmacológicas.

La comorbilidad puede afectar la pauta de tratamiento de la gota y la frecuencia de aparición de ataques agudos (343). La hiperuricemia podría ser un indicador de lesión vascular renal en

la hipertensión esencial. Además muchos autores la consideran como potencial factor de riesgo cardiovascular (69).

Recomendación 42: La atención primaria debe jugar un papel fundamental en la valoración y el manejo de las comorbilidades presentes en los pacientes con gota (NE 5; GR D; GA 100%).

Los salicilatos ejercen un efecto paradójico sobre el manejo renal del ácido úrico; a dosis bajas reducen el aclaramiento renal de urato, induciendo hiperuricemia, y a dosis altas incrementan la uricuria por efecto uricosúrico. En cualquier caso, la indicación de antiagregación no depende de la posibilidad de inducir hiperuricemia y gota, sino de los distintos factores de riesgo cardiovascular. El impacto de la antiagregación sobre los niveles de urato es pequeño.

Recomendación 43: En atención primaria a los pacientes con gota e indicación de prevención de eventos cardiovasculares no debe suprimirse la administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (NE 5; GR D; GA 100%).

La hipertensión arterial es un proceso patológico habitualmente controlado por los MAP. El uso de diuréticos se asocia con la aparición de hiperuricemia y gota (338, 344). El efecto de las tiazidas y los diuréticos de asa sobre el manejo renal de ácido úrico varía en función de las dosis utilizadas. A las dosis elevadas utilizadas por vía IV, estos compuestos reducen la reabsorción proximal de urato produciendo un efecto uricosúrico. Sin embargo, a las dosis bajas empleadas habitualmente por vía oral aumentan la reabsorción tubular de ácido úrico, lo que se traduce en un efecto neto de retención. Por consiguiente, y en la medida de lo posible, en los pacientes con gota e HTA se debe evitar la utilización de tiazidas y diuréticos de asa, empleando como antihipertensivos los antagonistas de los receptores de angiotensina, (especialmente el losartán por su efecto uricosúrico) (345), o los antagonistas del calcio que también poseen efectos uricosúricos (346).

Recomendación 44: En atención primaria en los pacientes con gota e HTA se debe valorar la suspensión de tiazidas y diuréticos de asa e iniciar tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina, (en especial losartán) o calcioantagonistas (NE 5; GR D; GA 100%).

Del mismo modo, la hipercolesterolemia es una alteración frecuente en pacientes con gota. Entre las estatinas, la atorvastatina es la única que muestra un discreto efecto uricosúrico (347).

La existencia de hiperuricemia y gota junto con diabetes o resistencia a la insulina parece explicarse por una disminución de la excreción renal de ácido úrico mediada por reabsorción de sodio en el túbulo proximal e hiperinsulinemia. Los resultados de diversos estudios han demostrado una asociación entre los componentes del síndrome metabólico y los niveles plasmáticos de urato (348). Finalmente, algunos autores también han conseguido demostrar una relación entre hiperuricemia y síndrome metabólico mediado por fructosa, un azúcar ampliamente utilizado en la bollería industrial y en los refrescos (349, 350).

IX.B.3. Criterios de derivación a atención especializada

Las enfermedades reumáticas constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente (10-40%) en AP. En el caso de la gota, el papel del MAP debe centrarse en establecer el diagnóstico de sospecha e instaurar tratamiento adecuado para la hiperuricemia y las crisis agudas. A pesar de que existe una buena correlación entre la sospecha clínica y el diagnóstico definitivo mediante visualización de cristales de ácido úrico, el médico de Familia debe plantearse la derivación del paciente a Reumatología en las siguientes situaciones:

1. Confirmación diagnóstica en casos atípicos o con inadecuada respuesta al tratamiento
2. Diagnóstico diferencial complejo
3. Gota tofácea o poliarticular
4. Gota en paciente con enfermedad renal crónica clínicamente significativa o trasplante de órganos sólidos
5. Valoración de alternativas terapéuticas específicas no accesibles desde AP: medicamentos de uso hospitalario o en situaciones especiales (véase capítulo correspondiente)
6. Evolución desfavorable con falta de respuesta al tratamiento sintomático o hipouricemiante
7. Necesidad de exploraciones complementarias, como doppler color, RMN de alta resolución o TAC de energía dual, para la valoración y seguimiento de casos complejos.

Tabla 23. Propuestas y fuerza de la recomendación del diagnóstico clínico.

Propuesta	SOR (95% IC) EVA 100	A-B%
En las crisis gotosas el rápido desarrollo de dolor importante, hinchazón y sensibilidad que se alcanza en menos de 6-12 horas, especialmente si existe eritema, es altamente sugestiva de enfermedad por depósito de cristales, aunque no específico de gota.	88 (80-96)	93
En las presentaciones típicas de gota (por ejemplo, podagra recurrente con hiperuricemia) el diagnóstico clínico por sí solo es bastante exacto, aunque no definitivo, sin confirmación de visualización de cristales.	95 (91-98)	100
La demostración de cristales de UMS en el líquido sinovial o aspirado de tofos, permite un diagnóstico definitivo de gota.	96 (93-100)	100
En todas las muestras de líquido sinovial obtenidas a partir de articulaciones inflamadas, sin diagnóstico etiológico, se recomienda una visualización de cristales de UMS.	90 (83-97)	87
La identificación de cristales de UMS de las articulaciones asintomáticas puede permitir el diagnóstico definitivo en períodos intercríticos	84 (78-91)	93
La gota y la artritis séptica pueden coexistir, por lo que cuando ésta se sospecha deben realizarse una tinción de Gram y el cultivo del líquido sinovial, incluso si se identifican cristales de UMS.	93 (87-99)	93
Al mismo tiempo que es el factor de riesgo más importante para la gota, los niveles séricos elevados de ácido úrico no confirman o descartan gota. Muchos pacientes con hiperuricemia no desarrollan gota, y durante los ataques agudos los niveles séricos de ácido úrico pueden ser normales.	95 (92-99)	93
La excreción renal de ácido úrico debe ser determinada en pacientes seleccionados con gota, especialmente aquellos con una historia familiar de aparición temprana, episodios de gota en menores de 25 años, o pacientes con litiasis renal.	72 (62-81)	60
Aunque las radiografías pueden ser útiles para el diagnóstico diferencial y pueden mostrar características típicas de gota crónica, no son útiles para confirmar el diagnóstico de gota aguda.	86 (79-94)	93
Deben ser valorados los factores de riesgo de gota y la existencia de comorbilidades, incluyendo las típicas del síndrome metabólico (obesidad, hiperglucemia, hiperlipidemia, e hipertensión)	93 (88-98)	100

A-B%: Porcentaje de la fuerza de la recomendación, basada en la escala ordinal de EULAR (A=totalmente recomendable, B=muy recomendable, C= moderadamente recomendable, D=débilmente recomendable, E=no se recomienda).

Abreviaturas: IC= intervalo de confianza; UMS= urato monosódico; SOR= fuerza de recomendación (Strength of recommendation); EVA= escala visual analógica (0-100 mm; 0= no recomendado, 100: totalmente recomendable).

Tabla 24. Escala de predicción clínica para el diagnóstico de artritis gotosa aguda en AP.

Criterio	Puntuación
Sexo masculino	2,0
Episodios previos de artritis	2,0
Inicio de los síntomas en 1 día	0,5
Hiperemia de la articulación	1,0
Afectación de la primera articulación MTF	2,5
HTA o enfermedad cardiovascular	1,5
Ácido úrico >5,88 mg/dL	3,5

Interpretación: la probabilidad de gota es del 2,8% para puntuaciones ≤4; del 27% para puntuaciones >4 y <8; y del 80,4% para puntuaciones ≥8.

Abreviaturas: AP= atención primaria; MTF= metatarsofalángica; HTA= hipertensión arterial; mg= miligramo; dL= decilitro.

XI. TRATAMIENTO

Recomendación 45: Se deben plantear cambios en el estilo de vida y si se precisase tratamiento farmacológico para reducir la uricemia tras el diagnóstico de la gota, aunque teniendo siempre en consideración las características del paciente y sus comorbilidades (NE 5; GR D; GA 92%).

En cuanto se diagnostique a un paciente de gota, se deben instaurar una serie de medidas higiénico dietéticas que a continuación describiremos en este capítulo. Y es importante señalar que, aunque estas no consigan alcanzar el objetivo terapéutico con las mismas y se decida pautar tratamiento farmacológico reductor de la uricemia, estas deben seguirse.

XI.A. NO FARMACOLÓGICO

En la gota las medidas terapéuticas no farmacológicas son tan importantes como el tratamiento farmacológico (149). De hecho, existe evidencia de que el cumplimiento de estas medidas mejora el pronóstico de la enfermedad (351). El tratamiento no farmacológico debe individualizarse en función de los hábitos de vida del paciente, la comorbilidad asociada, el empleo de otros medicamentos, el estado de la enfermedad y los objetivos terapéuticos establecidos a priori (150). Además de discutir con el enfermo el plan terapéutico para favorecer su implicación activa, se evaluará periódicamente su nivel de cumplimiento y se llevarán a cabo las modificaciones y ajustes necesarios para conseguir un seguimiento adecuado y las adaptaciones necesarias a las características cambiantes de la enfermedad (116, 149, 351).

La prevalencia de comorbilidad asociada a enfermedad por cristales de UMS es elevada (43% obesidad, 62% hipertensión y 61% hiperlipemia) (75), lo que subraya la importancia de las medidas relacionadas con una alimentación adecuada, el control del peso, la reducción del consumo de alcohol y tabaco, el ejercicio físico y la educación del paciente (33, 75, 149, 351).

XI.A.1. Alimentación

La información disponible sobre la relación entre la alimentación y la aparición de gota o el incremento en los niveles séricos de urato es diversa y, en ocasiones, de calidad metodológica cuestionable. La falta de evidencia firme, junto con las percepciones del médico y el paciente limitan la posibilidad de establecer recomendaciones precisas (33, 149, 150, 351).

Existe evidencia de que algunos alimentos incrementan el riesgo de gota y otros lo reducen. Las dietas pobres en purinas tienen poco efecto sobre la reducción del urato sérico, con descensos que no llegan a 1 mg/día (351), y conllevan regímenes de alimentación de difícil cumplimiento a largo plazo, por lo que es imposible conseguir una reducción clínicamente

significativa de la uricemia únicamente con dieta (33, 149, 150, 351). No obstante hay que evitar los alimentos que incrementan el riesgo de gota y/o los niveles de urato sérico y favorecer el consumo de los que lo disminuyen.

Entre los alimentos que de modo consistente incrementan el riesgo de gota hay que incluir: carnes rojas (cerdo, ternera o cordero), mariscos, pescado y, en general, los productos con elevado contenido de proteínas de origen animal. Los alimentos, bebidas, y preparados dietéticos ricos en fructosa también se han asociado con un incremento en el riesgo de gota y de resistencia a la insulina (33, 149, 150, 339, 351, 352).

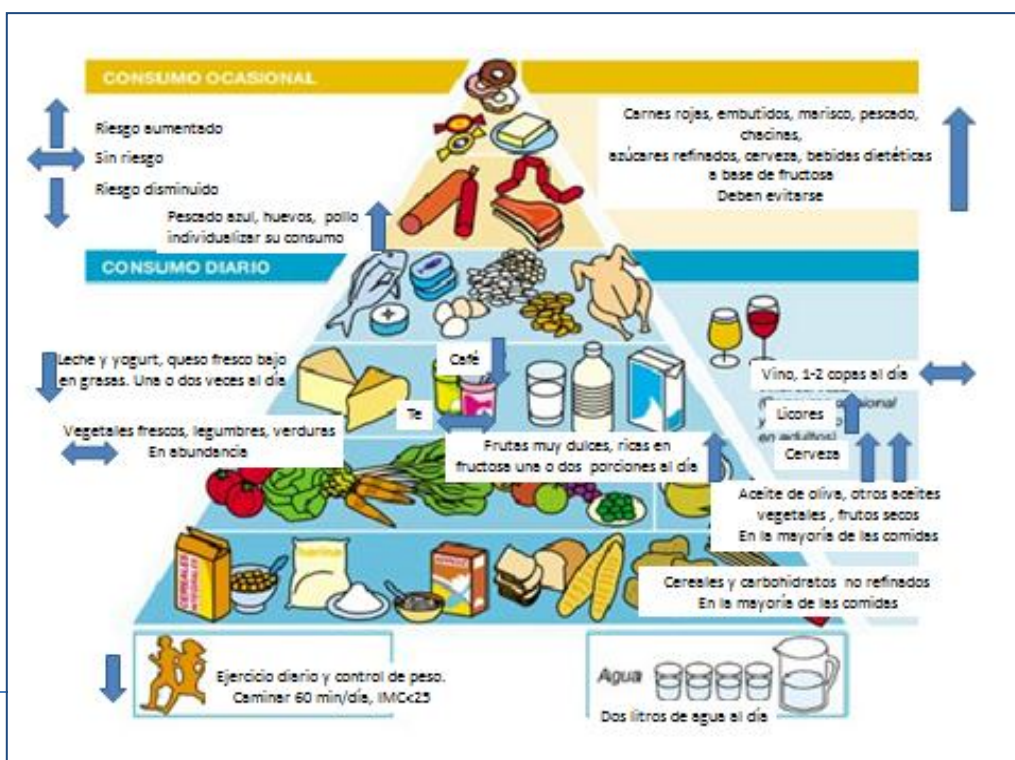
Entre los que reducen el riesgo de gota y los niveles séricos de ácido úrico hay que tener en cuenta la leche, el yogurt, y los productos bajos en grasas. El consumo de café y de proteínas de origen vegetal (legumbres y frutos secos) también ha demostrado un efecto protector (33, 75, 339,352).

No se ha descrito un incremento del riesgo de gota ni de hiperuricemia en individuos con consumo elevado de alimentos ricos en purinas de origen vegetal (guisantes, alubias, judías, lentejas, espinacas, hongos, avena o coliflor) (32, 150), por lo que se recomienda su consumo como parte de una dieta equilibrada. Un inconveniente del pescado azul, rico en ácidos grasos omega-3 y con efectos beneficiosos para el manejo de la comorbilidad asociada, es su elevado contenido en proteínas. Por consiguiente, el empleo de estos alimentos deberá individualizarse según la comorbilidad y los hábitos alimenticios de cada paciente.

En conclusión, la dieta del enfermo de gota deberá tener un contenido equilibrado de proteínas, carbohidratos y lípidos, con reducción de la ingesta de carnes rojas, grasas saturadas y carbohidratos refinados y un aporte calórico adecuado para mantener un peso estable. La dieta mediterránea reúne todas estas características por lo que su recomendación deberá ajustarse a las perspectivas de médico y paciente (33, 75, 351, 353). Las dietas dirigidas a mejorar la resistencia a la insulina o el síndrome metabólico son una buena opción.

En el gráfico 4 se muestra el impacto de la dieta sobre el riesgo de desarrollar enfermedad por depósito de cristales de UMS y sus implicaciones en el contexto de la pirámide de alimentos (351, 354, 355).

Gráfico 4. Recomendaciones dietéticas ajustadas a dieta mediterránea.



XI.A.2. Alcohol

El consumo de alcohol incrementa el riesgo de gota y los niveles séricos de urato; el aumento es paralelo a la cantidad de alcohol consumida, existiendo diferencias de riesgo en función del tipo de bebida. En cualquier caso, debe evitarse el consumo excesivo de cualquier tipo de alcohol. En relación con las diferencias en función del tipo de bebida hay que tener en cuenta que la cerveza se asocia a mayor riesgo de gota y de elevación de los niveles de urato sérico, mientras que el vino no muestra incremento del riesgo tras ajustar por otros factores, ocupando los licores una situación intermedia. Aunque no se recomienda el consumo de vino como parte del tratamiento no farmacológico de la gota, es evidente que su ingesta en cantidades moderadas –dos copas al día- no está contraindicada, y además tiene un efecto beneficioso demostrado sobre el riesgo cardiovascular.

XI.A.3. Obesidad

En los casos con obesidad se deberá establecer un programa adecuado de reducción de peso. Se ajustará la dieta según el grado de obesidad y los hábitos de vida del paciente. La evidencia demuestra que la reducción de peso disminuye el número de ataques y los niveles de urato sérico. Los casos con obesidad mórbida y/o factores de riesgo importantes (cardiovascular y diabetes), serán remitidos a un experto para control dietético y seguimiento periódico a corto plazo.

En términos generales la dieta del paciente con obesidad deberá cumplir las recomendaciones previamente comentadas sobre la base de una dieta hipocalórica que facilite la reducción gradual del peso. La consecución y mantenimiento de un índice de masa corporal <25 ayuda a alcanzar el objetivo terapéutico y tiene un impacto beneficioso sobre la enfermedad y sus comorbilidades asociadas (355).

XI.A.4. Ejercicio

La evidencia indica que los pacientes con enfermedad por depósito de cristales de UMS que hacen ejercicio tienen menor número de ataques (356). Está por definir si la actividad física *per se* tiene algún impacto en la uricemia, aunque los resultados de estudios observacionales demuestran que los varones sanos y deportistas que realizan un ejercicio más intenso tienen cifras de urato sérico inferiores a los que practican menos actividad física (357). Además, el ejercicio contribuye a la reducción de peso y mejora el perfil lipídico, el control de la glucemia, la tensión arterial, y la resistencia a la insulina, produciendo un efecto beneficioso subsiguiente sobre el riesgo cardiovascular, lo que le sitúa en la base de la pirámide del estilo de vida mediterráneo. El ejercicio que se recomienda es el mismo que para el paciente con riesgo cardiovascular (351, 355).

XI.A.5. Tabaquismo

A pesar de que no se ha demostrado ningún efecto del tabaco sobre la gota se aconseja el abandono de este hábito debido al incremento del riesgo cardiovascular y a su asociación con el consumo de alcohol (149).

XI.A.6. Educación

La evidencia del efecto producido por la información y educación del paciente con gota sobre la mejora del cumplimiento terapéutico y la consecución de los objetivos propuestos es escasa (358, 359). A pesar de ello, la mayoría de expertos coincide en la importancia y necesidad de las medidas educativas en el tratamiento de la enfermedad (149), aunque no está clara la forma de plantearlas ni mucho menos de evaluarlas.

Se debe informar al paciente sobre la enfermedad, las posibilidades de curación, y los objetivos del tratamiento. Además, se le explicará el efecto deletéreo de la comorbilidad, tanto sobre la enfermedad como sobre el riesgo vital asociado, subrayando la necesidad subsiguiente de corregirla. La información puede suministrarse por diferentes medios (verbal, escrita, internet, nuevas tecnologías, etc.), pero siempre formando parte de un programa de educación estructurado que se refuerce en cada consulta. Además de la información, se debe llegar a un acuerdo con el paciente sobre objetivos terapéuticos a corto plazo (disminución del consumo de alcohol, sustitución de la cerveza por cantidades moderadas de vino), y a largo plazo (disminución de los tofos o menor número de ataques agudos).

XI.A.7. Suplementos dietéticos

El efecto antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 en diversas patologías crónicas y su acción beneficiosa sobre el perfil lipídico han hecho que algunos autores recomienden su empleo como suplemento dietético, fundamentalmente en forma de eicosapentaenoico, docosahexaenoico y otros derivados de fuentes vegetales. La eficacia de estos ácidos grasos omega-3 de origen vegetal se ha demostrado en modelos experimentales de gota inducida en ratas. Los resultados de algunos estudios epidemiológicos muestran que los adultos que ingieren 500-2.000 mg/día de vitamina C tienen menor riesgo de ataques agudos de gota, pudiendo presentar además algún beneficio sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo, el diseño de estos estudios no permite esclarecer relaciones de causalidad (33, 351).

No existen evidencias concluyentes sobre el efecto beneficioso de los suplementos de ácidos grasos omega-3 de origen vegetal o vitamina C en la prevención de los ataques agudos de gota o los niveles séricos de ácido úrico.

XI.B. INDICACIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Recomendación 46: El objetivo del tratamiento es la disolución de los cristales de UMS mediante la reducción los niveles de urato en sangre (NE 5; GR D; GA 100%).

El objetivo del tratamiento de la gota es la “curación” de la misma y se centra en la desaparición de la inflamación a través de la disolución de los cristales de UMS del líquido articular y de los tejidos, y la prevención y tratamiento de los episodios agudos de inflamación intercurrentes. La disolución de los cristales de urato en los tejidos se consigue mediante la reducción de su concentración en plasma por debajo de su nivel de saturación, gracias a la utilización de medidas higiénico-dietéticas y, en la mayor parte de los pacientes, tratamiento farmacológico específico.

No existe consenso respecto a cuál debe ser el momento de inicio del tratamiento farmacológico. Algunos autores recomiendan comenzar la terapia de reducción de la uricemia tras la aparición de un segundo ataque de gota, en presencia de tofos, o de ataques graves o difíciles de tratar (360), empleando únicamente medidas generales tras un primer ataque. Esta forma de proceder puede ser discutible por diversos motivos: en primer lugar, no hay una buena correlación entre el número de ataques y la magnitud del depósito de urato, y además algunos pacientes pueden desarrollar tofos prominentes sin antecedentes previos de artritis (361). Por otra parte, el incremento del riesgo cardiovascular asociado a la gota *per se* (171, 336), superior incluso en casos de larga evolución con depósitos extensos (gota tofácea) (153, 336), probablemente está mediado por la inflamación persistente asociada a la presencia de cristales en los tejidos y en el líquido sinovial. Se ha apuntado que la reducción de la uricemia en los casos de ERC puede disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad (232), presumiblemente por la disolución de los cristales de urato depositados en el intersticio renal, aunque no se ha podido descartar el efecto de otros factores. Todos estos datos sugieren un beneficio potencial del inicio del tratamiento reductor de la uricemia tras el diagnóstico de la enfermedad, especialmente en el caso de pacientes en riesgo de desarrollar depósitos extensos (ej. hiperuricemia muy elevada, trasplante).

El aspecto fármaco-económico puede ser de utilidad para decidir el momento de inicio del tratamiento, aunque hay escasos estudios al respecto. Los resultados de un análisis coste-eficacia del alopurinol publicado en 1995 (362) demostraron que este compuesto es coste-efectivo si se empieza a utilizar a partir del segundo ataque, aunque también puede serlo a partir del primero si se tienen en cuenta los riesgos gastrointestinales de los AINE. Las principales limitaciones de este estudio se refieren a su carácter teórico (modelo hipotético), y a la falta de inclusión de otros beneficios potenciales del inicio terapéutico precoz y de efectos adversos adicionales de los AINE.

La disminución de los niveles séricos de urato se asocia con desaparición de los ataques de artritis, disolución de los cristales de UMS en el líquido sinovial y eliminación de los tofos, lo que consigue la curación de la enfermedad (363). Durante la realización de un estudio prospectivo (364) se observó que los pacientes con niveles mantenidos de uricemia por debajo de 6,0 mg/dL presentaban menor tasa de ataques agudos, y menor presencia de cristales en el líquido sinovial (44% vs 88%) que los que mantuvieron niveles elevados. Estos resultados han sido confirmados en estudios retrospectivos (365) y de base poblacional (21, 27, 366). En 2002,

Perez-Ruiz et al (367) demostraron una correlación inversa entre la uricemia y la velocidad de reducción del tamaño de los tofos, de forma que a niveles más bajos de uricemia, mayor velocidad de reducción; en este estudio los tofos desaparecieron en todos los pacientes en un plazo de 6 a 60 meses tras el inicio de tratamiento reductor. Por otro lado, el urato sérico cumple los criterios de validación OMERACT para biomarcadores solubles (167).

Aunque existe acuerdo en que la reducción de la uricemia debe ser el objetivo terapéutico en la gota, las distintas recomendaciones de expertos publicadas no se ponen de acuerdo sobre la concentración diana que debe alcanzarse. Las recomendaciones EULAR aconsejan un nivel inferior a 6,0 mg/dL, por debajo del límite de saturación del urato (aproximadamente 6,8 mg/dL), aunque puntualizan que en situaciones de depósitos extensos, las concentraciones más bajas pueden acelerar el proceso de eliminación de los tofos (149). La guía de la *British Society for Rheumatology* recomienda una uricemia por debajo del nivel medio de la población británica, que es aproximadamente de 5 mg/dL (152). En las recomendaciones publicadas recientemente por un panel de expertos americanos (78) se establece de nuevo un punto de corte del urato sérico <6,0 mg/dL como concentración a alcanzar, aunque los autores afirman que en casos de depósitos extensos se puede plantear un nivel inferior a 4 mg/dL para acelerar la disolución de los cristales. Ante la falta de consenso es importante tener en cuenta que la velocidad de desaparición de los tofos (367), y presumiblemente también de los cristales, es mayor a niveles más bajos de uricemia (363), consiguiendo una desaparición más rápida de los ataques y de la inflamación subclínica.

Recomendación 47: La uricemia debe alcanzar niveles inferiores a 6,0 mg/dL, aunque las concentraciones inferiores pueden acelerar la curación de la enfermedad (NE 1b; GR A; GA 100%).

XI.C. FÁRMACOS PARA LA GOTA: FICHA TÉCNICA, INTERACCIONES Y ALERGIAS

XI.C.1. Ficha técnica e interacciones

Tabla 25. Tratamientos relacionados con la Gota aprobados en España y sus características (ficha técnica)*.

PRINCIPIO ACTIVO	ESTRUCTURA Y MECANISMO DE ACCIÓN	POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES	CONTRAINDICACIONES	EVENTOS ADVERSOS [†]
ALOPURINOL Varios Comp de 100 mg Comp de 300 mg	Reducción de AU en plasma y en orina mediante inhibición de la XO	- Dosis: 2 a 10 mg/kg/día ó: o 100 a 200 mg diarios en alteraciones leves o 300 a 600 mg diarios en alteraciones moderadas o 700 a 900 mg diarios en alteraciones graves. - Vía: oral - Frecuencia: una vez al día después de las comidas. Si hay problemas de tolerancia, probar a distribuir la dosis en varias tomas al día.	Tratamiento de las principales manifestaciones clínicas del depósito de ácido úrico/uratos: - artritis gotosa - tofos cutáneos - afección renal con depósito de cristales o formación de cálculos. Tratamiento de cálculos renales de 2,8-ihidroxiadenina relacionados con una actividad deficiente de adenina fosforribosil-transferasa. Tratamiento de litiasis renal mixta recurrente de oxalato cálcico, en presencia de hiperuricosuria, cuando han fallado otras medidas.	Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. Precaución en insuficiencia renal: Considerar iniciar el tratamiento con una dosis máxima de 100 mg/día e incrementar sólo si la respuesta sérica y/o urinaria de uratos no es satisfactoria. En insuficiencia renal grave, puede ser aconsejable utilizar menos de 100 mg por día o usar dosis únicas de 100 mg a intervalos mayores a un día. o No se recomiendan las pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento. Precaución en pacientes en tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina debido a posible interacción con riesgo de toxicidad medular grave	- Muy frecuentes: --- - Frecuentes: rash - Poco frecuentes: o Hipersensibilidad o Náuseas-vómitos o Aumento de transaminasas - Raros: o Sd de Steven-Johnson o Necrólisis epidérmica tóxica o Hepatitis
FEBUXOSTAT Menarini Comp de 80 mg Comp de 120 mg	Reducción de AU en plasma y en orina mediante inhibición de la XO	- Dosis: 80 mg una vez al día, con independencia de las comidas. - Vía: oral. - Si transcurridas al menos 2-4 semanas de tratamiento el AU en suero es >6 mg/dL, puede considerarse la administración de 120 mg una vez al día.	Tratamiento de la hiperuricemia crónica en situaciones en las que ya se ha producido depósito de urato (incluyendo los antecedentes o la presencia de tofos y/o artritis gotosa).	- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes. - Precaución en pacientes con trastornos tiroideos - No se recomienda en: o Pacientes en tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina debido a posible interacción con riesgo de toxicidad medular grave o Pacientes con ERC avanzada por falta de experiencia o Pacientes con ICC o cardiopatía isquémica	- Muy frecuentes: --- - Frecuentes: o Crisis agudas de gota o Cefalea o Diarrea, náuseas o Aumento de transaminasas o Exantema - Poco frecuentes: o Disminución apetito o Disminución libido o Insomnio, mareos, parestias, somnolencia o Alteraciones gusto o Hipoestesia o Fibrilación auricular, palpitaciones, alt ECG

					<ul style="list-style-type: none"> ○ HTA, rubor, sofocos ○ Disnea, Infección tracto respiratorio superior ○ Dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, vómitos, sequedad de boca, dispepsia, estreñimiento, deposiciones frecuentes, flatulencia, malestar gastrointestinal ○ Dermatitis, urticaria, prurito ○ Artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, debilidad y espasmo muscular ○ Nefrolitiasis, hematuria, polaquiuria, insuficiencia renal ○ Fatiga, edema, dolor/malestar en el pecho, hiperamilasemia, trombopenia, aumento de creatinina ○ Anemia, uremia, hiperlipemia, aumento de lactato-deshidrogenasa - Raros: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pancitopenia ○ Aumento/Disminución peso, aumento apetito, anorexia ○ Hiperlipidemia, nerviosismo, tinnitus ○ Pancreatitis, úlceras bucales ○ Alopecia, hiperhidrosis ○ Artritis, rigidez articular y en músculo esquelético ○ Urgencia miccional, disfunción eréctil ○ Sed, hiperglucemia ○ Tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado ○ Aumento de FA
<p>BENZBROMARONA Prostrakan Farmacéutica Comp. de 100 mg</p>	<p>Reducción del AU sérico mediante un incremento de su aclaramiento renal (inhibición de la reabsorción tubular) y de su eliminación intestinal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dosis: 50-100 mg, pudiendo aumentarse hasta 200 mg al día - Vía: oral - Frecuencia: diaria 	<p>Falta de respuesta o intolerancia al alopurinol en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gota severa (poliarticular o tofácea) en la que es imprescindible el control 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad, - Insuficiencia hepática, porfiria hepática, uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (especialmente antituberculosos), - Hiperuraturia > 700 mg/24 h, litiasis 	<ul style="list-style-type: none"> - Hepáticos: Hepatotoxicidad grave, de tipo citolítico, sobre todo en 1^{er} año de tratamiento. Se recomienda control de enzimas hepáticas con periodicidad quincenal durante este periodo.

			<p>de la hiperuricemia</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con Clcr >20 ml/min - Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal <p>Prescripción limitada a especialistas en Nefrología y Reumatología.</p>	<p>úrica, gota secundaria a hemopatía</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Renales: cólico renoureteral - Hipersensibilidad (raras) - Digestivos: diarrea, náusea
<p>COLCHICINA Seid Gránulos 1 mg Colchicine®</p>	<p>Efecto antiinflamatorio, probablemente relacionado con inhibición de la movilidad de leucocitos, inhibición de fagocitosis de cristales de urato y actividad antimitótica (interrupción de la división celular en metafase y anafase).</p>	<p>- Ataque de gota: 1mg v.o. al primer signo de ataque. Si persiste, 1 mg adicional a las 1-2h. Dosis máxima: 2 mg en las primeras 24 h, 6mg en los primeros 4 días. Si fuera necesario porque los dolores del ataque de gota persistieran, se podría repetir la pauta anteriormente descrita pero siempre después de al menos 3 días sin tratamiento (“periodo de lavado”)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Debe reducirse la dosis en casos con ERC con FG 30-50 ml/min. o Debe monitorizarse especialmente a pacientes con insuficiencia hepática y reducir la dosis si se requiere. <p>- Prevención de ataque de gota con hipouricemiantes y tratamiento de gota crónica: 1 mg al día vía oral</p> <p>- Fiebre mediterránea familiar: 1-2 mg al día</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de ataques agudos y de gota crónica - Profilaxis de ataques agudos por inicio del tratamiento con movilizadores del ácido úrico - Enfermedad periódica (fiebre mediterránea familiar) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Embarazo - Insuficiencia renal grave y en hemodiálisis - Insuficiencia hepática grave - Trastornos gastrointestinales graves, úlcus péptico - Trastornos cardiacos - Discrasias sanguíneas - 14 días posteriores a utilización de inhibidores del CYP3A4 y/o de la glicoproteína P 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal - Poco frecuentes: <ul style="list-style-type: none"> o Neuropatía periférica, miopatía o Alopecia o Azoospermia o Agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica (tratamiento prolongado)
<p>COLCHICINA + DICICLOVERINA</p>	<p>La colchicina posee un efecto antiinflamatorio, probablemente</p>	<p>La misma que para la colchicina.</p>	<p>Las mismas que para la colchicina.</p>	<p>Las mismas que para la colchicina, más:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma 	<p>Las descritas para la colchicina.</p>

<p>Seid Comp 0,5 + 5 mg Colchimax®</p>	<p>relacionado con inhibición de la movilidad de leucocitos, inhibición de fagocitosis de cristales de urato y actividad antimitótica (interrupción de la división celular en metafase y anafase).</p> <p>La dicicloverina es un antagonista colinérgico muscarínico. Actúa reduciendo los espasmos de la musculatura lisa y la secreción de diversos tipos glandulares, mediante el bloqueo selectivo de los receptores M1 de la acetilcolina.</p>			<ul style="list-style-type: none"> - Glaucoma de ángulo cerrado - Adenoma prostático. - Enfermedad obstructiva gastrointestinal, colitis ulcerosa severa, esofagitis de reflujo, estenosis pilórica, íleo paralítico - Miastenia gravis - Obstrucción o retención urinaria por cualquier patología ureo-prostática 	<p>Las reacciones adversas a fármacos anticolinérgicos (no todas ellas se han registrado con dicicloverina) incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efectos gastrointestinales como sequedad de boca, náuseas, vómitos y dolor abdominal - Sistema nervioso central como somnolencia, debilidad, cefalea - Efectos oftalmológicos como visión borrosa, diplopia, midriasis e incremento de la presión ocular - Efectos dermatológicos como rash cutáneo y urticaria - Retención urinaria - Taquicardia - Disnea
---	---	--	--	---	---

Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y/o de la European Medicines Agency, datos disponibles a 30 Junio 2012

†Acontecimientos **adversos**: Muy frecuentes (al menos 1 de cada 10 pacientes); frecuentes (al menos 1 de cada 100 pacientes); poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 y menos de 1 de cada 100); raros (al menos 1 de cada 10.000 y menos de 1 de cada 1.000 pacientes). En el caso del febuxostat los datos de seguridad provienen de los ensayos clínicos en fase III.

Abreviaturas: AU= ácido úrico; Clcr= aclaramiento de creatinina; ECG= electrocardiograma; Kg= kilogramo; mg= miligramo; FA= fosfatasa alcalina; ERC= Insuficiencia renal crónica; ICC= Insuficiencia cardiaca congestiva. *Se indica nombre comercial porque es frecuente la confusión entre ellos, la dosis contenida es diferente (1 mg frente a 0,5 mg) y uno de ellos asocia dicicloverina (anticolinérgico).

Tabla 26. Tratamientos relacionados con la Gota aprobados en España: interacciones (según ficha técnica)*.

PRINCIPIO ACTIVO	FÁRMACO	TIPO DE INTERACCIÓN	POSIBLES CONSECUENCIAS	RECOMENDACIONES
ALOPURINOL	AZATIOPRINA – 6-MERCAPTOPURINA	Inhibición del metabolismo de eliminación de ambos fármacos, por bloqueo de la XO oxidasa.	Toxicidad por azatioprina y 6-mercaptopurina: pancitopenia	No uso concomitante
	SALICILATOS	A dosis altas, aumento de la eliminación renal de oxipurinol (metabolito activo del alopurinol)	Reducción de la eficacia del alopurinol	No se ha establecido una recomendación
	DICUMARÍNICOS	Interacción metabólica, con aumento de su efecto anticoagulante	Exceso de anticoagulación, hemorragias	Vigilancia de niveles de anticoagulación
	CICLOSPORINA	Aumento de niveles plasmáticos de ciclosporina por interacción a nivel tubular renal	Toxicidad por ciclosporina	Vigilancia de los niveles de ciclosporina en sangre
FEBUXOSTAT Menarini	AZATIOPRINA – 6-MERCAPTOPURINA	Inhibición del metabolismo de eliminación de ambos fármacos, por bloqueo de la XO (similar al alopurinol, aunque no hay estudios específicos con febuxostat)	Toxicidad por azatioprina y 6-mercaptopurina: pancitopenia	No uso concomitante
	AINE	Reducción de la eliminación de febuxostat por inhibición competitiva de la glucuronidación.	No se han demostrado consecuencias clínicas	No precisa ajuste de dosis
	ANTIÁCIDOS (Hidróxidos de Mg ²⁺ y Al ³⁺)	Reducción de la absorción de febuxostat	No se han demostrado consecuencias clínicas	No precisa ajuste de dosis
BENZBROMARONA Prostrakan Farmacéutica	FÁRMACOS HEPATOTÓXICOS, especialmente antituberculosos		Riesgo de hepatotoxicidad	Evitar uso concomitante
	PIRAZINAMIDA	El anterior, más interferencia de la actividad uricosúrica por competencia en el túbulo renal	Posible reducción de eficacia	Evitar uso concomitante
	SALICILATOS	Interferencia de la actividad uricosúrica por competencia en el túbulo renal	Posible reducción de eficacia	No se ha establecido una recomendación
	DICUMARÍNICOS	Aumento del efecto anticoagulante	Exceso de anticoagulación, hemorragias	Vigilancia de niveles de anticoagulación
COLCHICINA Seid	ANTIINFECIOSOS, - Claritromicina, eritromicina, telitromicina - También itraconazol, ketoconazol, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	Inhibición del metabolismo de eliminación de la colchicina (CYP3A4)	Aumento de toxicidad por colchicina	Aumentar las precauciones La FDA recomienda buscar alternativas terapéuticas o reducir dosis de colchicina a la mitad.
	CICLOSPORINA-A	Aumento niveles plasmáticos de la colchicina por inhibición de la glicoproteína P	Potenciación de neuro y miotoxicidad	Aumentar las precauciones
	HIPOLIPEMIANTES (Estatinas y Fibratos)	Aumento del riesgo de miotoxicidad	Miopatía, rabdomiólisis	Aumentar las precauciones La FDA no recomienda la monitorización de enzimas musculares por no prevenir necesariamente la miopatía grave.
COLCHICINA + DICICLOVERINA Seid	AGENTES ANTICOLINÉRGICOS antidepresivos tricíclicos, amantadina, agentes antiarrítmicos de clase I (quinidina), agentes antipsicóticos (fenotiazina), benzodiazepinas, IMAO, analgésicos narcóticos (meperidina), nitratos y nitritos, antiácidos y agentes simpaticomiméticos	Potenciación del efecto anticolinérgico de la dicicloverina	Riesgo de síndrome anticolinérgico	Aumentar las precauciones

*Los datos de la presente tabla están obtenidos de la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y/o de la *European Medicines Agency*. FDA: *Food and Drug Administration*, a fecha 30 de Junio de 2012

XI.C.2. Alergias

Dentro del grupo de fármacos antigotosos, el alopurinol es el compuesto que produce reacciones de tipo alérgico con mayor frecuencia, lo que complica el manejo de los enfermos de gota debido a que es el tratamiento reductor de la uricemia más empleado. Se estima que aproximadamente un 2% de los pacientes presenta una reacción de hipersensibilidad a este fármaco. Aunque la mayoría de ellas son reacciones cutáneas exantemáticas leves, se han descrito también formas más graves e incluso algunas con desenlace fatal (368, 369). De hecho, se ha señalado al alopurinol como la primera causa de necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell en Europa (370). Así mismo, se han comunicado casos de síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) asociados al uso de alopurinol, añadiéndose al exantema fiebre, elevación de reactantes de fase aguda con eosinofilia, alteración de enzimas hepáticas y deterioro de la función renal. Tanto la necrólisis epidérmica tóxica como el síndrome DRESS se encuentran dentro del espectro de reacciones de hipersensibilidad farmacológicas, mediadas por una respuesta inmune de tipo celular (tipo IV de Gell y Coombs) (371, 372) y originan una elevada morbimortalidad.

La hipersensibilidad al alopurinol parece tener un origen idiosincrático, aunque en algunos estudios publicados se ha observado una relación entre la función renal de los pacientes y la incidencia de estas reacciones, con aparición más frecuente en casos de mala función renal (272), lo que podría obedecer a una excesiva dosificación del fármaco por acumulación de su metabolito activo, el oxipurinol. Esta relación sentó las bases para recomendar una dosificación de alopurinol según la función renal del paciente, medida por el aclaramiento de creatinina (algoritmo de Hande, tabla 27). Otros factores de riesgo asociados son el sexo femenino, el uso de diuréticos y algunos alelos HLA presentes en determinados grupos étnicos asiáticos (373).

Sin embargo, no existen conclusiones definitivas sobre esta asociación. En un estudio retrospectivo realizado en Méjico (279) no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones alérgicas al alopurinol entre pacientes con prescripción ajustada a función renal y los que estarían sobre dosificados según el algoritmo de Hande. La principal limitación del estudio es su pequeño tamaño muestral (de 120 pacientes, sólo 5 presentaron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el alopurinol, 2 en el primer grupo y 3 en el segundo). Los resultados de estudios posteriores han demostrado que dosis superiores a las recomendadas en el algoritmo de Hande son seguras y permiten alcanzar el objetivo terapéutico de reducción de la uricemia con mayor frecuencia (278). De hecho, parece que es la dosis de inicio del fármaco (corregida por aclaramiento de creatinina), y no la de mantenimiento, la que se relaciona con la aparición de reacciones de hipersensibilidad (374) (véase tabla 25: Indicaciones).

En pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad al alopurinol algunos autores recomiendan emplear una pauta de desensibilización, empezando con dosis de 50 mcg y aumentando, de forma cautelosa y progresiva, cada 3 días hasta alcanzar los 50-100 mg. Esta pauta se ha mostrado efectiva y segura (375), aunque no está exenta de riesgos y no se recomienda en pacientes con reacciones previas graves. En la actualidad, y dada la presencia de alternativas terapéuticas al alopurinol, parece más sensato optar por un cambio de fármaco que iniciar una terapia de desensibilización. En concreto, en relación con el febuxostat, Chohan (376) ha comunicado recientemente una serie de 13 pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave al alopurinol que fueron tratados con febuxostat: 12 de ellos toleraron

el tratamiento mientras que el paciente restante, con un rash exfoliativo previo con alopurinol, presentó una vasculitis leucocitoclástica cutánea al introducir el nuevo fármaco.

Con respecto al resto de fármacos reductores de la uricemia, se han descrito reacciones alérgicas con todos ellos (véase tabla 25: Indicaciones). Con respecto al febuxostat, tanto en estudios controlados como post-comercialización, se han detectado casos de exantema cutáneo (definido como un efecto adverso frecuente, que aparece entre 1:10-1:100 pacientes) y raramente síndrome de Steven-Johnson y reacciones anafilácticas (definidos como los que aparecen ente 1:1.000 y 1; 10.000 pacientes) (377).

Por consiguiente, y como conclusión, es preciso tener en cuenta que, dentro de su rareza, los casos de hipersensibilidad se producen con mayor frecuencia con alopurinol estando relacionados presumiblemente con la dosis de inicio del fármaco y la función renal del paciente. Ante su aparición se recomienda un cambio de tratamiento a febuxostat o benzbromarona, relegando la terapia de desensibilización a situaciones excepcionales.

Tabla 27. Ajuste de dosis de alopurinol según aclaramiento de creatinina (Hande).

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis de mantenimiento de Alopurinol (mg)
0	100mg cada 3 días
10	100mg cada 2 días
20	100mg al día
40	150mg al día
60	200mg al día
80	250mg al día
100	300mg al día
120	350mg al día
140	400mg al día

Abreviaturas: ml= mililitro; min= minuto; mg= miligramo.

XI.D. TRATAMIENTO REDUCTOR DE LA URICEMIA

Recomendación 48: Los fármacos reductores de la uricemia disponibles (alopurinol, febuxostat y benzobromarona) han mostrado ser altamente eficaces para la consecución del objetivo terapéutico cuando se prescriben en dosis adecuadas (NE 1b; GR A; GA 100%).

Las manifestaciones de la gota se deben a la presencia de cristales de urato en los tejidos. El depósito de cristales de urato es reversible ya que la reducción de la uricemia a niveles inferiores al punto de saturación del urato en plasma consigue disolverlos (363). En ausencia de cristales de urato no hay gota y las recomendaciones EULAR 2006 consideran que ésta es una enfermedad “curable” (149). Así pues, el objetivo principal del tratamiento de la gota consiste en eliminar los cristales reduciendo la uricemia a niveles adecuados de forma persistente y a largo plazo.

El inicio de un tratamiento reductor de la uricemia puede ser un factor desencadenante de ataques de gota (224, 378). Por ello se recomienda no comenzar ningún tratamiento de este tipo durante un ataque, sino esperar hasta después de su resolución. Por otra parte, la instauración de tratamiento reductor debe ir acompañada de profilaxis para la prevención de ataques agudos intercurrentes (véase apartado XI.E.), teniendo en cuenta que si el descenso esperado de la uricemia es muy marcado y brusco, el riesgo es especialmente alto, pudiendo producirse crisis graves y de presentación poliarticular (226). Además de la profilaxis, se recomienda iniciar el tratamiento reductor de la uricemia con dosis bajas e incrementos escalonados, hasta conseguir un control adecuado de la concentración plasmática de urato.

Recomendación 49: El tratamiento reductor de la uricemia farmacológico debe iniciarse desde dosis bajas, escalando si fuera necesario, de forma progresiva hasta alcanzar dosis efectivas para conseguir un nivel de uricemia terapéutica (NE 1b; GR A; GA 100%).

Es importante educar al paciente sobre la importancia de la observancia y la necesidad de mantener el tratamiento a largo plazo para conseguir los objetivos previstos, ya que la falta de cumplimiento es una causa frecuente de fracaso terapéutico (379, 380).

La prescripción de fármacos reductores de la uricemia se debe realizar en dosis adecuadas para conseguir un control óptimo y ajustado al objetivo terapéutico (diana de uricemia), de forma regular y mantenida a largo plazo. Una correcta educación del paciente favorecerá una adecuada cumplimentación, ya que la suspensión del tratamiento se asocia a recidiva de las manifestaciones clínicas (381).

Recomendación 50: Actualmente no se puede recomendar un fármaco reductor de la uricemia por encima de los otros (NE 5; GR D; GA 80%).

Los fármacos aprobados en España para reducir la uricemia en pacientes con gota pueden tener dos mecanismos de acción diferentes. El primero es la inhibición del enzima XO, una ruta que utilizan el alopurinol y el febuxostat. El segundo es el aumento de la excreción renal de

ácido úrico secundaria a inhibición del urato de los transportadores tubulares (el más importante es URAT-1) responsables de la reabsorción renal de urato, por URAT-1 lo que aumenta su eliminación por orina y disminuye consiguientemente la uricemia.

Recomendación 51: La selección del fármaco reductor de la uricemia se basará en datos de eficacia, seguridad y experiencia del médico prescriptor, en el perfil clínico del paciente – gravedad de la enfermedad y comorbilidad – y en las indicaciones, recomendaciones y restricciones vigentes en las fichas técnicas (NE 5; GR D; GA 91%).

XI.D.1. Alopurinol

Desde hace más de medio siglo el alopurinol ha sido el fármaco hipouricemiante utilizado de forma más generalizada debido a su disponibilidad. Este compuesto es un pro-fármaco que, tras su administración por vía oral, muestra una adecuada biodisponibilidad y se metaboliza rápidamente a oxipurinol, principal metabolito activo.

Las dosis aprobadas en ficha técnica en España permiten la prescripción de hasta 900 mg/día (382) en casos graves, si bien es infrecuente que se prescriban dosis superiores a 300 mg/día en práctica clínica (75). La reducción de la uricemia es proporcional a la dosis de alopurinol administrada, de tal forma que el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico de uricemia aumenta con la utilización de dosis más elevadas (250, 383). Sin embargo, no se han realizado ensayos con dosis de alopurinol superiores a 600 mg/día y con esta dosis sólo existe un estudio cuya principal limitación es el escaso número de pacientes expuestos, sólo 17 durante dos meses, unos 3 pacientes-año de exposición (250). No se dispone de datos específicos de seguridad publicados a partir de series prospectivas o ensayos con estas dosis (264, 384), lo que ha dado lugar a una clara reserva en relación a la utilización de estas dosis en la práctica (75).

Se ha observado una relación inversa entre los niveles de oxipurinol y el aclaramiento de creatinina (385, 386) por lo que es necesario corregir la dosis de alopurinol con la función renal. Esta corrección puede hacerse en función del aclaramiento de creatinina o del filtrado glomerular (270) empezando con dosis bajas e incrementos progresivos hasta alcanzar dosis máximas de entre 400 y 600 mg/día por decilitro de filtrado glomerular. Otras pautas de corrección empírica de dosis por filtrado glomerular más conservadoras y frecuentemente empleadas (272) se asocian a control insuficiente de la uricemia en la mayoría de los pacientes (276). Un estudio retrospectivo reciente muestra que las concentraciones de oxipurinol requeridas para un buen control de la uricemia están por encima de las recomendadas como dosis máximas dentro del rango de seguridad contenido en Ficha Técnica (387).

Los efectos adversos con alopurinol no son infrecuentes y pueden ser graves, incluyendo el síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) (388, 389), la epidermólisis necrotóxica, y el síndrome de Stevens-Johnson (370, 390). La toxicidad del alopurinol aumenta con ciertos haplotipos HLA infrecuentes en población caucásica (391), con la presencia de insuficiencia renal y con la utilización de dosis iniciales elevadas para el filtrado glomerular del paciente. Otros efectos adversos frecuentes son el aumento de enzimas hepáticas y la aparición de rash cutáneo.

El alopurinol, como cualquier inhibidor de la XO, interfiere en el metabolismo de la azatioprina y de la 6-mercaptopurina, lo que facilita la acumulación de estos compuestos y puede provocar toxicidad, especialmente en la médula ósea.

XI.D.2. Febuxostat

Es un inhibidor selectivo de ambas isoformas de la XO. Es un fármaco de administración oral en una sola dosis diaria que se metaboliza en el hígado. Sus metabolitos, mayoritariamente inactivos, se excretan por vía digestiva y renal sin alteración significativa de su farmacocinética en situaciones de disfunción renal leve-moderada o hepática leve. La reducción de la uricemia con las dosis aprobadas en la Unión Europea es lineal y dosis-dependiente (392-394).

Febuxostat está aprobado en España y en la Unión Europea en dosis de inicio de 80 mg/día, pudiendo aumentarse hasta los 120 mg/día tras una exposición a la dosis inicial de al menos 2 semanas y no consecución del objetivo de uricemia < 6 mg/dL.

Los ensayos clínicos en los que se incluyeron pacientes con una uricemia media antes del tratamiento cercana a 10 mg/dL, han demostrado que la administración de febuxostat en dosis de entre 80 y 120 mg consigue el objetivo de uricemia < 6 mg/dL en el 80%-90% de los pacientes (224, 225, 395), con porcentajes de control adecuado de uricemia muy superiores a los obtenidos con alopurinol 300 mg/día. Además, su eficacia se mantiene a largo plazo (233, 396) sin cambios en el perfil de seguridad.

Los efectos adversos clínicamente significativos con febuxostat no son frecuentes y los más frecuentes consisten en elevación de enzimas hepáticas. Febuxostat no se recomienda en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva hasta que se tengan más datos sobre su seguridad cardiovascular a largo plazo procedentes de ensayos en curso, así como en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 4 (FG < 30 ml/min) ó 5 (FG < 10 ml/min, trasplante renal o diálisis) por falta de experiencia. Está contraindicado en pacientes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina por riesgo de toxicidad grave en médula hemopoyética. Debe tenerse especial precaución en pacientes con patología tiroidea previa, si bien en los ensayos se apreció un aumento de TSH similar en pacientes con alopurinol y con febuxostat.

XI.D.3. Benzbromarona

La benzbromarona es un benzofurano halogenado que inhibe de forma potente y selectiva el transportador tubular renal URAT1, favoreciendo la excreción renal de ácido úrico. Este fármaco tiene una elevada biodisponibilidad tras su administración por la vía oral, un metabolismo hepático y una excreción mayoritaria por la vía biliar, por lo que su farmacocinética no se altera de forma importante en pacientes con enfermedad renal crónica leve o moderada (estadios 2-3). El efecto de los uricosúricos depende de que exista una suficiente carga de urato filtrada al glomérulo (un filtrado glomerular suficiente), pero al contrario que la sulfinpirazona o el probenecid, la benzbromarona mantiene su eficacia con estadios de filtrado glomerular bajos (ERC 4).

La dosis de inicio suele ser de 50 mg/d y puede aumentarse hasta 200 mg/d en caso necesario. En un ensayo reciente se ha observado que un 92% de los pacientes gotosos con función renal

normal que no alcanzaban niveles de uricemia inferiores a 5 mg/dL con 300 mg/d de alopurinol, lograban este objetivo terapéutico (370, 389, 390) con 200 mg/d de benzbromarona, si bien no se dispone de datos de seguridad superior a dos meses de seguimiento. Del mismo modo, varios ensayos y series muestran la eficacia de la benzbromarona en pacientes con enfermedad renal leve a moderada, trasplante renal en tratamiento con diuréticos o ciclosporina (249,318,320).

En general, la benzbromarona es bien tolerada, aunque su prescripción está limitada en la Unión Europea por la infrecuente aparición de citólisis hepática grave. Por ello su utilización en España está restringida a indicaciones muy precisas: pacientes con gota tofácea o poliarticular e intolerancia al alopurinol o control inadecuado de la uricemia. Es de uso hospitalario y restringido a médicos especialistas en Reumatología y Nefrología (179). Se recomienda control quincenal de enzimas hepáticas durante el primer año de tratamiento o según protocolo hospitalario (179).

Como sucede con todos los uricosúricos, el aumento de la excreción renal de urato puede condicionar un aumento del riesgo de litiasis renal, tanto por ácido úrico como por oxalato cálcico. Por consiguiente, su uso está contraindicado en pacientes con hiperuricemia por hiperproducción (aclaramiento normal de urato) o antecedentes de litiasis (179). Los factores asociados a riesgo de litiasis renal durante el tratamiento con uricosúricos son la existencia de antecedentes de litiasis, una hiperproducción de urato (contraindicaciones, ver Ficha Técnica), y una concentración elevada de ácido úrico no disociado durante el seguimiento, por lo que se deben monitorizar la concentración de ácido úrico y el pH durante el seguimiento clínico, y si fuera necesario aumentar la ingesta de líquidos o alcalinizar la orina (181).

En pacientes con intolerancia podrían ser útiles ocasionalmente otros uricosúricos, como el probenecid y la sulfinpirazona, si bien estos compuestos no están comercializados en España, por lo que debe solicitarse autorización como medicación extranjera. Estos fármacos se caracterizan por una tolerabilidad baja a largo plazo, una posología incómoda por necesidad de administración dos o tres veces al día, y una eficacia escasa en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 ó inferior.

XI.D.4. Indicación de tratamiento reductor de la uricemia y monitorización

Recomendación 52: Se recomienda iniciar tratamiento reductor de la uricemia farmacológico en pacientes que no han conseguido el objetivo terapéutico de uricemia (< 6 mg/dL) con medidas higiénico dietéticas (NE 5; GR D; GA85%).

Como hemos comentado previamente, una vez diagnosticada la enfermedad, se debe instaurar medidas encaminadas a alcanzar el objetivo terapéutico, que es la “curación” de la gota, objetivo que se alcanzará mediante la disolución y desaparición de los depósitos de UMS, que se consigue con la reducción de la uricemia sérica por debajo de unos niveles determinados, de menos de 6 mg/dL. La primera opción es la instauración de medidas higiénico dietéticas (si aplican). Cuando no se ha alcanzado el objetivo terapéutico con estas medidas higiénico-dietéticas en un plazo de 3-6 meses, debe instaurarse además tratamiento reductor de la uricemia farmacológico. Esto no implica ni mucho menos que no se deban seguir estas medidas no farmacológicas pautadas previamente.

Recomendación 53: Debe prescribirse siempre, salvo contraindicación, tratamiento para la prevención de los episodios agudos de inflamación, al menos durante los primeros 6 meses de tratamiento reductor de la uricemia (NE 2b; GR B; GA 100%).

Por otro lado, al iniciar un tratamiento reductor de la uricemia, hay que considerar que su instauración puede ser un factor desencadenante de episodios agudos de inflamación (397). Por ello se recomienda no iniciarlo durante un ataque sino esperar a que este se haya resuelto. Además, el inicio de tratamiento reductor de la uricemia debe ir acompañado de tratamiento para prevenir (profilaxis) la aparición de episodios agudos de inflamación intercurrentes, teniendo en cuenta que si el descenso de la uricemia esperado es muy marcado y brusco, el riesgo es especialmente alto, así como de que los ataques puedan ser poliarticulares e intensos. Junto con la profilaxis, se recomienda prescribir el tratamiento reductor de la uricemia con incrementos escalonados desde dosis bajas hasta conseguir un control adecuado de la uricemia.

Recomendación 54: El tratamiento reductor de la uricemia debe mantenerse a largo plazo para conseguir la completa disolución de los cristales y evitar la recurrencia de la hiperuricemia (NE 5; GR D; GA 100%).

Aunque previamente se ha indicado un mínimo de 6 meses de tratamiento farmacológico cada paciente deberá ser evaluado individualmente para ver si se alcanzado el objetivo terapéutico, y si no se ha alcanzado, el tratamiento farmacológico (si no hay contraindicación) deberá seguirse a largo plazo hasta que se haya alcanzado el objetivo terapéutico.

En este sentido es importante educar al paciente sobre la necesidad de mantener un tratamiento a largo plazo para conseguir los objetivos terapéuticos, ya que la falta de cumplimentación es una causa frecuente de fracaso del tratamiento (359).

Recomendación 55: Se debe realizar una estrecha monitorización tanto en términos de eficacia como de seguridad cuando se utilicen fármacos para el tratamiento de la gota (NE 5; GR D; GA 92%).

Es igualmente importante remarcar que, tal y como se realiza en otros pacientes, hay que monitorizar la respuesta al tratamiento tanto en términos de eficacia ("curación" de la gota) como de seguridad (aparición de acontecimientos adversos).

Recomendación 56: La evaluación de la respuesta al tratamiento hipouricemiante se realizará mediante distintas variables, incluyendo: frecuencia de ataques agudos, uricemia sérica, presencia y número de cristales de UMS en líquido sinovial, y número y magnitud de tofos (NE 5; GR D; GA 91%).

XI.E. PREVENCIÓN DE LA CRISIS AGUDA

La prevención de ataques agudos hace referencia a las medidas (farmacológicas y no farmacológicas) necesarias para evitar la aparición de episodios agudos de inflamación en todos los pacientes con gota.

Se ha demostrado que los enfermos que no reciben tratamiento con fármacos reductores de la uricemia presentan, de forma constante, cristales de UMS en el interior de articulaciones previamente inflamadas (89, 90). En estas articulaciones se produce una interacción continua entre los cristales y las células (398), observándose un incremento de celularidad respecto a articulaciones asintomáticas sin cristales, lo que indica la existencia de un proceso de inflamación subclínica (89). Sobre esta base de inflamación es sobre la que se producen los ataques de gota. El mecanismo de acción de la colchicina, fármaco habitualmente utilizado para la prevención de la crisis, es precisamente reducir la inflamación subclínica persistente (399) haciendo más estable el proceso.

Mientras los cristales permanezcan en el interior de las articulaciones los ataques de gota pueden producirse en cualquier momento, por lo que hay que tener muy presente la necesidad de instaurar tratamiento de prevención en cualquier paciente con gota que inicie tratamiento reductor de la uricemia, especialmente en aquellos que inician tratamiento hipouricemiante farmacológico, ya que son los que a priori tienen mayor probabilidad de tener ataques agudos. Más, cuanto más potente sea el fármaco.

La colchicina, según ficha técnica, puede ser preventiva a dosis de 0,5 a 1 mg/día. A estas dosis se estima que puede evitar ataques secundarios de inflamación articular en al menos un 50% de los pacientes con gota (400). Sin embargo, no existe acuerdo sobre cuál debe ser la duración de este tratamiento. Los resultados de un estudio de 6 meses de duración sugieren que debe mantenerse, al menos, este periodo de tiempo (401). Señalar que en este estudio la mitad de los pacientes tuvieron que reducir la dosis a 0,6 mg/día por intolerancia. En este sentido, la EMA y FDA recomiendan realizar profilaxis durante 6 meses sobre la base del ensayo CONFIRMS con febuxostat (226).

Del mismo modo, se sabe que tras el inicio de tratamiento hipouricemiante adecuado, los cristales permanecen en la articulación un tiempo prolongado en el que pueden presentarse ataques. En concreto, hasta 2,5 años y menos de 1,5 años en pacientes con gota no tofácea de larga evolución y de menos de 10 años respectivamente, con reducción de la uricemia hasta aproximadamente 4 mg/dL (363). En la extensión del estudio FOCUS se observó que a los 12 meses de seguimiento, sin profilaxis desde el tercer mes y con un control de uricemia adecuado (≤ 6 mg/dL), sólo el 5% de los pacientes sin tofos tuvieron ataques agudos, frente al 30% de los pacientes con tofos (233).

Por otro lado, se ha observado que la reducción de la uricemia a valores normales disminuye la frecuencia de ataques (366, 402), debido probablemente al descenso de la concentración de cristales de urato en líquido sinovial que se aprecia tras la normalización de la uricemia (363). Estos resultados plantean la posibilidad de consensuar con los pacientes una suspensión más temprana del tratamiento preventivo siempre que ellos asuman y comprendan que persiste el riesgo de padecerlos. Finalmente, debe recordarse que una vez eliminados los cristales se puede considerar que la gota está “curada” (73) y ésta es, en realidad, la mejor estrategia de prevención.

En pacientes con intolerancia a la colchicina pueden utilizarse dosis menores a días alternos (0,5 ó 1 mg). Recodar que se recomiendan dosis de 0,5 mg/día si hay intolerancia o ERC con FG < 60 ml/min. La colchicina está contraindicada con FG < 30ml/min. Señalar que en España se comercializa una asociación 0,5 colchicina y dicicloverina 10 mg (sustancia anticolinérgica) para pacientes con intolerancia digestiva a la colchicina. Otra alternativa a la colchicina son dosis bajas de AINE (por ejemplo, 25 mg/día de indometacina ó 250 – 500 mg/día de naproxeno), aunque no existe evaluación crítica sobre esta alternativa terapéutica, ni una indicación autorizada en este sentido por la AEMPS.

Los desencadenantes de ataques mejor definidos son la disminución de uricemia secundaria a tratamiento reductor eficaz (por ejemplo tras administración de uricasa, que baja la uricemia de forma brusca e importante (378, 403), y la coincidencia con intervenciones quirúrgicas o enfermedades graves (404) –en especial sepsis (405)- que cursan con un descenso de uricemia secundario a un aumento del aclaramiento renal de ácido úrico. Por consiguiente, en estas circunstancias es especialmente necesario realizar una profilaxis adecuada de los ataques agudos.

Otra situación especial, de la que tampoco se ha realizado evaluación crítica, es la de los pacientes de gota de larga evolución, frecuentemente tofácea, que sufren ataques agudos de repetición o incluso inflamación continua a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado para su gota. Este grupo presenta dificultades terapéuticas especiales ya que la presentación de ataques agudos de repetición a pesar de una profilaxis adecuada, impide la administración de tratamiento reductor de la uricemia. En estos casos puede ser necesario realizar un tratamiento preventivo más intensivo con por ejemplo, la administración de colchicina a la dosis diaria máxima tolerada. Hay que recordar que en relación a la dosis máxima tolerada, esta puede no tener indicación autorizada en su ficha técnica

Recomendación 57: El empleo de AINE o corticosteroides para la prevención de los episodios agudos de inflamación en pacientes asintomáticos puede considerarse en condiciones diferentes a las aprobadas por la AEMPS (NE 5; GR D; GA 73%).

XI.F. TRATAMIENTO DEL EPISODIO AGUDO

Los ataques de gota son episodios de inflamación aguda de estructuras articulares o periarticulares habitualmente de corta duración y afectación monoarticular, aunque también pueden presentarse formas oligo o poliarticulares

Sin tratamiento, la evolución natural de estos episodios puede variar desde horas a varias semanas en las que el paciente presenta dolor intenso (406). A pesar de que el reposo de la articulación afectada y la aplicación local de frío pueden aliviar los síntomas (407), las medidas no farmacológicas suelen ser insuficientes (408) para conseguir una resolución más rápida del proceso.

El objetivo del tratamiento de los ataques es conseguir una resolución rápida de la inflamación, con un margen de seguridad adecuado, y el alivio subsiguiente del dolor y la discapacidad asociados. Por tanto, deben utilizarse fármacos para reducir la inflamación, aliviar el dolor y disminuir la duración de los ataques teniendo en cuenta que, según algunos autores, la resolución clínica será más rápida cuanto antes se inicie el tratamiento (152).

La evidencia disponible sobre tratamiento del ataque agudo de gota es escasa y existen pocos ensayos controlados con placebo debido a que las agencias reguladoras no consideran ética su utilización. La mayoría de los ensayos comparan tratamientos activos, tienen una calidad metodológica baja, están realizados con un número pequeño de pacientes, y el diagnóstico de gota se establece según diferentes criterios que no siempre incluyen la identificación de cristales de UMS. Una limitación añadida es la utilización de diferentes fármacos, en distintas dosis, y por diversas vías de administración, lo que dificulta las comparaciones indirectas (en ausencia de directas) o el meta-análisis de los resultados.

XI.F.1. AINE

Recomendación 58: En el ataque agudo de gota los AINE son eficaces. Se recomienda utilizar dosis máximas inicialmente 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 (NE 5; GR D; GA 83%).

XI.F.1.1. Eficacia

En la gota aguda se han empleado diferentes tipos de AINE, constituyendo un tratamiento de primera elección en ausencia de contraindicaciones, aunque la evidencia disponible carece de la solidez que sería deseable en un problema tan frecuente.

En una revisión sistemática (409) sobre la eficacia de las intervenciones para el tratamiento de la gota aguda o para la prevención de las recurrencias, se identificaron 30 ensayos clínicos aleatorizados de los que se descartaron 17 (1 por no aportar datos sobre la evolución del dolor, 3 por aleatorización inadecuada y 13 por incluir fármacos no disponibles -fenilbutazona, rofecoxib, proquazona, carprofeno, entre otros). Entre los restantes, además del de tenoxicam controlado con placebo (410), se incluyeron 9 estudios de comparación, en general de baja calidad, excepto 2 de etoricoxib vs indometacina (411, 412) y 1 de ketorolaco vs indometacina

(413). Los resultados de eficacia entre los fármacos comparados fueron similares en todos los estudios, salvo uno en el que se detectaron diferencias en un solo momento del seguimiento (414), por lo que probablemente estos cambios son poco relevantes desde el punto de vista clínico. En opinión de los autores la única conclusión sólida que podía extraerse de los datos es que la capacidad analgésica de etoricoxib (120 mg diarios) e indometacina (150 mg diarios) son equivalentes.

El determinante más importante del éxito terapéutico no es el AINE a elegir, sino la precocidad en el inicio del tratamiento, que se asocia con una resolución más rápida de los síntomas (152).

XI.F.1.2. Seguridad

Una de las principales limitaciones de los AINE es su toxicidad gastrointestinal. Por consiguiente, antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse el riesgo gastrointestinal basal de cada paciente, el perfil de seguridad del AINE a utilizar, y la necesidad de asociar tratamiento preventivo y utilizar un COXIB (415). Se debe evitar el uso simultáneo de distintos AINE y, en los casos necesarios, se utilizarán estos compuestos durante el menor tiempo posible. Los AINE están contraindicados en pacientes con ataques agudos de gota y úlceras o hemorragias digestivas activas.

Respecto a la prevención de las úlceras por AINE (416) habrá que valorar la utilización de misoprostol o inhibidores de la bomba de protones (IBP) para las gástricas, y ranitidina en dosis dobles o IBP para las duodenales, sabiendo que éstos últimos tienen mejor tolerancia.

A pesar de que las complicaciones del tracto intestinal inferior asociadas al uso de AINE suelen tener carácter subclínico, pueden provocar lesiones graves como hemorragias, estenosis o perforaciones. Por otra parte, ni los COXIB ni el resto de fármacos estudiados han demostrado eficacia para la prevención o tratamiento de la enteropatía por AINE (417).

Al igual que sucede con el riesgo gastrointestinal, antes de iniciar tratamiento con AINE o COXIB es preciso evaluar el riesgo cardiovascular (418). En casos de alto riesgo es preferible no utilizar AINE/COXIB o añadir antiagregantes, aunque no se conoce la eficacia de esta medida en tratamientos a corto plazo. En pacientes con riesgo intermedio se pueden prescribir AINE a dosis bajas durante el menor tiempo posible, y en los de bajo riesgo se aceptan las normas generales de prescripción. Aún así, las evidencias disponibles no permiten establecer la seguridad de los AINE, clásicos o COXIB, respecto a su perfil de riesgo cardiovascular, aunque parece que naproxeno podría ser el menos perjudicial (419).

A pesar de todo lo anterior, no se ha establecido, por el momento, el potencial de riesgo cardiovascular de cualquiera de estos compuestos en el caso de la gota, enfermedad en la que además concurren habitualmente otros factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares.

Todas estas consideraciones deben de tenerse en cuenta a la hora de pautar un AINE/COXIB.

XI.F.2. COXIB

Recomendación 59: En el ataque agudo de gota los COXIB pueden considerarse una alternativa a los AINE tradicionales en pacientes con riesgo digestivo alto o medio, administrados con o sin IBP, dependiendo del tipo de paciente (NE 2a; GR B; GA 83%). (416)

Se ha estudiado la utilización de rofecoxib, lumiracoxib y etoricoxib en los episodios agudos de gota. No se comentarán los dos primeros debido a su falta de disponibilidad (suspensión de comercialización). En los ensayos clínicos de etoricoxib, a dosis de 120 mg diarios, con indometacina 50 mg 3 veces al día como comparador activo (411, 412), se demostró que etoricoxib es comparable en eficacia a la indometacina y presenta una menor incidencia de acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (16,5% etoricoxib *versus* 37,2% indometacina, $p=0,002$) (411).

XI.F.3. Corticoides

Recomendación 60: En el ataque agudo de gota se recomienda utilizar corticoides en aquellos pacientes con contraindicaciones para los AINE/COXIB. La administración puede realizarse mediante inyección intraarticular en los casos de monoartritis, o bien por vía sistémica, en casos con afectación articular más extensa (NE 2b; GR B; GA 100%).

XI.F.3.1. Intraarticulares

La inyección intraarticular de formas galénicas de depósito es una opción razonable en pacientes con monoartritis. Aunque la evidencia de su efecto beneficioso se limita a pequeños ensayos abiertos, los resultados indican que es una opción eficaz y segura. En un estudio prospectivo de pacientes con gota aguda, confirmada mediante identificación de cristales de UMS, se realizaron infiltraciones con una dosis baja de acetónido de triamcinolona (10 mg) en 20 articulaciones de 19 pacientes con monoartritis. La resolución del ataque se definió en base al cumplimiento de los siguientes supuestos: 1) reducción del dolor de al menos el 50% respecto al valor basal; 2) ausencia de signos inflamatorios en la exploración realizada por el médico; y 3) una puntuación del paciente de 4=mejor ó 5=mucho mejor sobre una escala Likert de 1 a 5. En las primeras 24 horas el ataque se resolvió en el 55% de los pacientes, mientras que a las 48 horas la crisis había desaparecido en el 100% (420). El procedimiento fue bien tolerado, sin que se observaran efectos adversos ni rebrotes. Un paciente presentó un nuevo ataque a los 3 meses que fue tratado del mismo modo. A la vista de estos resultados puede concluirse que, incluso en dosis pequeñas, los corticoides intraarticulares resuelven rápidamente los ataques de gota sin producir efectos sistémicos indeseados.

La infiltración intraarticular debe realizarse tras confirmación diagnóstica, incluso en el mismo acto médico, y una vez descartada la presencia de infección. En general se recomienda el uso de acetónido de triamcinolona (40 mg para articulaciones grandes como rodilla y 10 mg para articulaciones pequeñas) o fosfato disódico de betametasona (dosis equivalentes).

Debido a la necesidad de artrocentesis diagnóstica (identificación de cristales UMS) y a las peculiaridades del procedimiento, la aplicación de este tratamiento está reservada a reumatólogos u otros facultativos con formación y experiencia.

XI.F.3.2. Sistémicos

Se han realizado diferentes estudios de comparación de corticoides y AINE o ACTH. En uno de ellos se evaluó el acetónido de triamcinolona intramuscular (IM) frente a indometacina oral en 27 varones con gota confirmada mediante identificación de cristales y un número medio de articulaciones afectadas >2 (419). Catorce pacientes con contraindicaciones para indometacina recibieron una inyección de acetónido de triamcinolona (60 mg), con posibilidad de una segunda inyección ante una mejoría inferior al 50% en la primera visita de seguimiento (3 casos), y 13 fueron tratados con indometacina oral, 50 mg tres veces al día, pudiendo reducir la dosis tras una mejoría de al menos dos días de duración. Se produjeron 7 pérdidas de seguimiento. Ante la ausencia de diferencias entre ambos compuestos, los autores concluyeron que la seguridad y eficacia de la triamcinolona es similar a la de indometacina, especialmente en pacientes con contraindicación para el uso de AINE.

En otro estudio se comparó la utilización de prednisona oral frente a la de diclofenaco IM combinado en una dosis única inicial, con administración posterior de indometacina oral en 90 pacientes, de los que más del 90% presentaban monoartritis (421). Un grupo de pacientes (n=46) recibió una inyección inicial de 75 mg de diclofenaco vía IM más 50 mg de indometacina 3 veces/día durante 2 días, seguido de 25 mg de indometacina 3 veces/día durante 3 días más. El otro grupo (n=44) recibió una inyección inicial con placebo y 30 mg de prednisona diarios durante cinco días. El resultado principal, disminución [media y desviación estándar (DE)] en la puntuación de dolor según escala analógica visual (EAV) de 100 mm, fue de -1,7 (DE -1,6) para diclofenaco/indometacina frente a -2,9 (DE -2,0) mm/día para prednisolona (diferencia media 1,2 mm/día, IC 95% 0,4-2,0 mm/día, p=0,0026). La frecuencia de efectos adversos fue superior en los tratados con diclofenaco/indometacina que en los que recibieron prednisolona (29 vs 12 pacientes; p <0,05), con 5 casos de hemorragia gastrointestinal entre los primeros (11%) frente a ninguno entre los segundos. Además, fue necesario interrumpir el tratamiento en 7 pacientes del grupo de AINE debido a la aparición de efectos adversos gastrointestinales graves. La tasa de recidiva fue similar en ambos grupos. No obstante, este estudio no está exento de limitaciones importantes como la realización de un diagnóstico exclusivamente clínico, sin identificación de cristales, o el uso de 2 AINE diferentes para el mismo episodio.

Siegel et al., contrastaron el uso de acetónido de triamcinolona con el de ACTH, ambos vía IM, en 31 varones con gota confirmada por identificación de cristales de UMS y una media de articulaciones afectadas superior a 2,5 (215). Dieciséis pacientes recibieron una inyección inicial de 60 mg de acetónido de triamcinolona y 15 fueron tratados con 40 UI de ACTH intramuscular, con posibilidad de repetir las dosis ante mejorías inferiores al 50% en las visitas de seguimiento. Dos pacientes del grupo de ACTH no lograron una mejoría del 50% tras 3 inyecciones, por lo que fueron tratados con acetónido de triamcinolona y excluidos del análisis. La eficacia se midió como número de días hasta la resolución del 100% de los síntomas, obteniéndose un valor promedio de 8 días en ambos grupos. No se observaron reacciones adversas aunque el número de reinyecciones fue de 11 para el grupo de ACTH y 5 para el de acetónido de triamcinolona.

En una revisión Cochrane posterior, que incluyó los 3 estudios mencionados (422), no se objetivaron diferencias clínicamente relevantes entre los corticoides y los comparadores estudiados, ni tampoco efectos adversos importantes atribuibles a los corticoides. Por consiguiente, la utilización de corticoides a corto plazo parece segura, aunque los resultados

de la revisión son poco concluyentes debido a limitaciones metodológicas (calidad de los estudios muy baja o moderada e imposibilidad de análisis estadístico adecuado).

Los mismos autores publicaron posteriormente un estudio con un diseño más adecuado en el que se evaluó la equivalencia de prednisolona y naproxeno, ambos vía oral, en gota monoarticular (423). Se realizó un ensayo clínico aleatorizado sobre 120 pacientes con gota confirmada por identificación de cristales (de un total de 381 con monoartritis remitidos por Atención Primaria). Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir prednisolona (35 mg una vez al día, n= 60) o naproxeno (500 mg dos veces al día, n= 60) durante 5 días, manteniéndose el doble ciego (pacientes y médicos). El resultado principal fue el dolor medido por EVA de 100 mm, habiendo situado previamente un margen para definir equivalencia de un 10%. Se realizó análisis por protocolo y por intención de tratar. La reducción en la puntuación de dolor a las 90h fue de 44,7 mm y 46,0 mm para prednisolona y naproxeno, respectivamente (diferencia de 1,3 mm, IC 95% -9,8 a 7,1), lo que sugiere su equivalencia. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la presentación de efectos adversos.

XI.F.4. ACTH

Los datos sobre eficacia son limitados y las dosis empleadas muy diferentes. En un estudio retrospectivo de 38 pacientes con artritis cristalinas (33 gota y 5 pseudogota) y contraindicaciones o falta de respuesta a AINE, que recibieron tratamiento con 40 u 80 unidades de ACTH vía parenteral tres veces al día, se observó resolución de la crisis aguda en el 97% de los casos tras 5,5 días de tratamiento. Se produjeron algunos efectos adversos, aunque ninguno de carácter grave, así como recidivas, por lo que puede ser necesario repetir el tratamiento (214).

En el estudio de Siegel, realizado con 40 unidades de ACTH, se observó que la necesidad de reinyección por insuficiente mejoría era superior en el grupo ACTH que en el de triamcinolona (215).

Los datos anteriores demuestran que el uso de ACTH parece proporcionar resultados inferiores al de corticoides así como mayor número de recidivas, por lo que parece innecesario recomendar su utilización ante la disponibilidad de diferentes corticoides. Por otro lado, el ACTH no está disponible en España, aunque sí la tetracosáctida, con la que se ha aprobado la realización de un ensayo clínico (ECTEFABE) para el tratamiento de los episodios agudos de inflamación de gota en pacientes con contraindicación o riesgo no asumible para la prescripción de colchicina y AINE.

XI.F.5. Colchicina

La colchicina es un medicamento muy utilizado en el tratamiento de los ataques de gota pese a que la evidencia disponible es escasa, ya que a pesar de haberse demostrado su eficacia sintomática, su toxicidad digestiva es muy frecuente, especialmente en los regímenes con dosis altas. Sin embargo, a dosis bajas y de forma precoz puede ser eficaz (424).

Recomendación 61: 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 (NE 1b; GR A; GA 86%).

XI.F.5.1. Dosis altas

Se ha publicado una revisión Cochrane (424) que incluyó un ensayo abierto controlado con placebo (425), de calidad metodológica moderada, en el que se administró colchicina en dosis de carga de 1 mg, seguidas de 0,5 mg cada dos horas hasta conseguir respuesta o aparición de toxicidad (náuseas, vómitos o diarrea) vs placebo. La eficacia de colchicina fue superior a placebo en cuanto a la mejoría del dolor (reducción >50% a las 48 h: 73% vs 36%; $p < 0,05$), con un riesgo relativo para una reducción del dolor del 50% de 2 (IC95% 1,09-3,68) y un NNT de 3. Sin embargo, todos los pacientes tratados con colchicina ($n=22$) presentaron diarrea y vómitos tras la administración oral de una dosis media de 6,7 mg (tiempo mediana 24 horas; rango 12-36 horas). Además, la mayoría de los pacientes mostraron signos de toxicidad antes de la mejoría, con una OR para los trastornos gastrointestinales (excluyendo las náuseas) en el grupo de colchicina vs placebo de 49,85 (IC95% 15,28-162,60). El número necesario para dañar (NND) fue 1.

XI.F.5.2. Dosis bajas

En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo (207) se evaluó la eficacia y seguridad de dos pautas de colchicina en un grupo de 184 pacientes con ataques agudos de gota. Se comparó la utilización de una dosis de 1,8 mg frente a una dosis inicial de 1,8 mg seguida de 0,6 mg cada hora hasta un máximo acumulado de 4,8 mg, con administración de la medicación en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas. El resultado principal fue la proporción de pacientes con respuesta al tratamiento (valoración del dolor previa al tratamiento, en las primeras 12 horas desde el inicio del ataque de gota, y reducción del dolor >50% en las primeras 24 horas desde la primera dosis de tratamiento). Ambos regímenes de colchicina fueron superiores a placebo (proporción de respondedores en los grupos de dosis alta, dosis bajas y placebo de 33%, 38% y 16%; $p=0,034$ y $p=0,005$, respectivamente), y en todas las evaluaciones las dosis bajas presentaron una eficacia similar a las dosis elevadas. Sin embargo, la frecuencia de acontecimientos adversos gastrointestinales con dosis altas de colchicina duplicó a la observada con dosis bajas. La tasa global de acontecimientos adversos fue 77%, 37%, y 27%, respectivamente en los grupos de dosis altas, bajas y placebo. Los pacientes con dosis bajas presentaron un perfil de seguridad similar a los tratados con placebo. Sin embargo, el 77% del grupo tratado con dosis altas presentó diarrea (OR 21,3; IC 95% 8-57), que fue grave en el 19% de los casos, mientras que la proporción de pacientes con diarrea en el grupo de dosis bajas fue del 23%, sin presentación de ningún caso grave.

Por tanto, a pesar de que el inicio precoz de la administración oral de colchicina es eficaz para el tratamiento del dolor en las primeras 24 horas de un episodio agudo, la toxicidad digestiva de las dosis altas empeora sustancialmente su perfil beneficio/riesgo, por lo que se desaconseja el uso de este esquema tradicional con dosis altas.

XI.F.5.3. Administración intravenosa

La existencia de otras alternativas terapéuticas y la asociación con reacciones sistémicas graves, como aplasia medular, necrosis hepática, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, convulsiones e incluso muerte, desaconsejan la administración de colchicina por vía intravenosa (203, 426). La colchicina para administración intravenosa no está aprobada en España.

Por otro lado, es preciso tener en cuenta las numerosas, y potencialmente frecuentes, interacciones farmacológicas de la colchicina, principalmente con aquellos fármacos que interfieren con las funciones del transportador de membrana de la glicoproteína-P (P-gp) o con el componente del sistema citocromo P450, CYP3A4. Está contraindicada la utilización simultánea de colchicina con inhibidores de la P-gp (ciclosporina, tacrolimus, amiodarona, quinidina, antifúngicos azólicos, algunos calcio-antagonistas, alcaloides de la vinca, eritromicina, etc.) o inhibidores de CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, macrólidos, antifúngicos, etc.). Además, se debe tener especial precaución con la combinación de colchicina y otros inhibidores menos potentes de CYP3A4, como estatinas y otros hipolipemiantes.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha comunicado recientemente casos graves de sobredosis accidental por colchicina y ha publicado la FT en enero de 2011, modificando las indicaciones, contraindicaciones, interacciones y pauta de prescripción de la colchicina (221) (ver FT).

XI.G. TRATAMIENTO COMBINADO

Se define como “tratamiento combinado” la utilización conjunta de los diversos fármacos autorizados, disponibles en España o la Unión Europea, para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota: alopurinol y febuxostat, como inhibidores de la XO, y benzbromarona, probenecid y sulfipirazona como uricosúricos. Además, las combinaciones farmacológicas también 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 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 (149) 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 (427).

XI.G.1. Combinación de inhibidores enzimáticos

Recomendación 62: Se desaconseja en general combinar dos fármacos reductores de la uricemia con el mismo mecanismo de acción (NE5; GRD; GA 100%).

No hay datos publicados que avalen la eficacia y la seguridad de la combinación de inhibidores de la XO, como el alopurinol y el febuxostat, por lo que se desaconseja su prescripción conjunta (78).

Recomendación 63: No existen estudios robustos sobre la seguridad o las posibles interacciones farmacocinéticas de las distintas combinaciones de fármacos reductores de la uricemia. Por consiguiente, se recomienda prudencia en su prescripción y una estrecha monitorización de su seguridad (NE 4; GR C; GA 100%).

Por otro lado, se ha demostrado que la utilización simultánea de inhibidores de distintas enzimas de las vías del metabolismo de las purinas, como alopurinol (XO) y Ulodesin (BCX4208, un inhibidor de la purina-nucleósido fosforilasa, PNP), tiene efecto aditivo en la reducción de la uricemia(428).

XI.G.2. Adición de un uricosúrico a un inhibidor de la xantina-oxidasa

No se dispone de datos sobre la combinación de febuxostat con fármacos uricosúricos registrados, aunque se han publicado efectos aditivos sobre la reducción de la uricemia sin aparente interacción farmacocinética con lesinurad (RDEA594) en voluntarios sanos y en pacientes con gota (429, 430). La adición al tratamiento con alopurinol de diversos compuestos con efecto uricosúrico es más eficaz en la reducción de la uricemia que la

utilización de cualquiera de los fármacos en monoterapia. A este respecto sólo se dispone de resultados de estudios únicos y abiertos. En un ensayo de diseño secuencial se observó que la reducción de la uricemia (diana < 5 mg/dL) alcanzada con la utilización simultánea de probenecid, 500 mg bid, y alopurinol, 200 ó 300 mg qd, fue superior a la obtenida con el empleo de alopurinol en monoterapia (247). Por otra parte, en un estudio comparativo se comprobó que el descenso de la uricemia y la velocidad de reducción de los tofos fueron más elevados con la combinación de benzbromarona, 50 mg qd, y alopurinol, 300 mg qd, que con alopurinol en monoterapia (367). Por último, los resultados de una serie retrospectiva de 8 pacientes mostraron un efecto beneficioso sobre la reducción de la uricemia y los tofos al añadir sulfinpirazona, 400 mg qd, a alopurinol, 800 mg qd (431).

En pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o inferior el probenecid y la sulfinpirazona pierden eficacia, por lo que se desaconseja su prescripción (432).

En ninguno de estos estudios se realizó seguimiento a largo plazo, por lo que no se ha podido establecer la seguridad de estas combinaciones. A pesar de que la AEMPS retiró en 2004 las presentaciones conjuntas de alopurinol y benzbromarona en dosis fija (433), no ha existido un posicionamiento claro de este organismo sobre el empleo combinado en dosis no fijas, o sobre la necesidad de solicitud de autorización para tratamiento fuera de la indicación aprobada.

Recomendación 64: La AEMPS retiró la autorización de fármacos con combinación alopurinol-benzbromarona en dosis fija por motivos de seguridad. Por tanto, si se decide utilizarlos, se recomienda solicitar autorización para prescripción fuera de indicación aprobada (NE4; GRC; GA 70%).

Tanto el losartán (434) (con indicación aprobada para el tratamiento de la HTA) como el fenofibrato (435) (con indicación aprobada para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y de la hiperlipidemia mixta), son fármacos con un discreto efecto uricosúrico que han mostrado una modesta utilidad clínica en estudios abiertos a dosis de 50 mg qd y 300 mg qd (equivalente a 200 mg de fenofibrato micronizado), respectivamente. Estos estudios, con diseño de tratamiento secuencial o cruzado, incluyen un escaso número de pacientes y un corto periodo de seguimiento, lo que limita las conclusiones sobre la eficacia y seguridad a largo plazo (434, 435).

Recomendación 65: Desde un punto de vista clínico, el efecto de fenofibrato y losartán es marginal, pero ambos compuestos podrían ser útiles en casos seleccionados. Tanto el probenecid como la sulfinpirazona no están disponibles en España, por lo que deben solicitarse como medicamentos especiales (NE 3a; GR C; GA 100%).

XI.H. TRATAMIENTOS FUERA DE INDICACIÓN O EN DESARROLLO CLÍNICO AVANZADO

El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, define tres de estas situaciones:

1. Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento, antes de su autorización en España, en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. El medicamento de que se trate deberá estar sujeto a una solicitud de autorización de comercialización, o bien deberá estar siendo sometido a ensayos clínicos.
2. Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: utilización de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.
3. Acceso a medicamentos no autorizados en España: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no cumplan con la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

Este capítulo versa sobre los fármacos que podrían incluirse en alguno de estos tres supuestos, bien porque están siendo sometidos a ensayos con indicación en gota, bien porque tienen otra indicación aprobada en España, o bien porque tienen otra indicación aprobada en otro país. No obstante, no se incluye la tetracosáctida, utilizada para el tratamiento de los episodios agudos de inflamación en gota, ya que entre sus indicaciones aprobadas constan los “procesos reumáticos susceptibles de ser tratados con corticosteroides”, ni tampoco la vitamina C, ya que no se considera un medicamento sino un suplemento dietético.

XI.H.1. Episodios agudos de inflamación

XI.H.1.1. Inhibidores de IL-1: Anakinra, Canakinumab y Rilonacept

Recomendación 66: Canakinumab, rilonacept y anakinra pueden ser eficaces en el tratamiento y la prevención de los episodios agudos de inflamación. Podría considerarse su uso en condiciones diferentes a las autorizadas -canakinumab y anakinra- o como medicamento no autorizado en España -rilonacept- en episodios agudos de inflamación refractarios o para su profilaxis cuando no se pueden emplear otras opciones terapéuticas aprobadas en pacientes con gota grave, específicamente con inflamación crónica o episodios agudos de inflamación muy frecuentes (NE 1b; GR B; GA 78%).

En la artritis por microcristales, y especialmente en el caso de la gota, la inflamación aguda y crónica parece estar mediada fundamentalmente por IL-1 (436).

Anakinra (Kineret®) tiene indicación aprobada por la FDA, la EMA y la AEMPS (437), para artritis reumatoide en dosis de 100 mg qd por vía s.c. (subcutánea) como medicamento de uso

hospitalario. Este compuesto es un análogo del antagonista del receptor de IL-1 (anti-IL-1-R1), con una vida media de entre 4 y 6 horas. Además de comunicaciones de casos o series retrospectivas, sólo se dispone de un ensayo abierto y no comparativo de 10 pacientes tratados con 100 mg/día s.c. durante 3 días, por intolerancia o fracaso a “tratamiento estándar”, con obtención de respuesta en el 100% de los casos (218). Sin embargo, los resultados de dos series retrospectivas en pacientes con fracaso a tratamiento previo han demostrado que la tasa de respuesta completa se sitúa entre el 60 y el 70%, que la recurrencia es frecuente (90% entre 3 y 45 días) y que algunos pacientes (anakinra-dependientes) pueden requerir tratamiento continuo (218, 438, 439).

Canakinumab (Ilaris[®]) tiene indicación aprobada por la FDA, la EMA y la AEMPS (440), como fármaco de uso hospitalario para el tratamiento del CAPS (*Cryopyrin Associated Periodic Syndrome*) en dosis de 150 mg cada 8 semanas. En enero de 2013 la EMA y la AEMPS han extendido las indicaciones al tratamiento en dosis única de 150 mg para los episodios agudos de inflamación a una población restringida de pacientes: pacientes adultos con al menos tres episodios de inflamación aguda en el año previos, con contraindicación o intolerancia a AINE y colchicina y en los que los cursos reiterados de corticosteroides no se consideran médicamente aceptables. Esta tan reciente extensión de indicación no ha sido evaluada por el panel.

Canakinumab es un anticuerpo monoclonal humano con especificidad frente a IL-1 β (IL-1 β Mab) y una vida media de entre 3 y 4 semanas. Tres ensayos aleatorizados con comparador activo (acetónido de triamcinolona), paralelos y doble-ciego, han evaluado la eficacia de canakinumab en el tratamiento de episodios agudos de inflamación en pacientes de gota con antecedentes de ineficacia, intolerancia o contraindicación a Aines o colchicina. Los resultados de dos ensayos en fase III (β -Relieved (441) y β -Relieved II (442) con 150 mg s.c. en dosis única, mostraron una respuesta más rápida (24 h) y una mayor reducción del dolor (72 h) que la administración de 40 mg de acetónido de triamcinolona IM (intramuscular) en dosis única. En casos seleccionados podría solicitarse su prescripción como uso fuera de indicación aprobada.

Rilonacept (Arcalyst[®]) es un bloqueante de IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-Ra Trap) aprobado por la FDA y la EMA (443) para el tratamiento del CAPS en dosis de 320 mg s.c. como dosis de carga seguidos de 160 mg s.c. cada semana como dosis de mantenimiento. No consta que haya sido aprobado por la AEMPS. Los resultados de un ensayo de comparación de indometacina más placebo frente a indometacina más rilonacept en episodios agudos de inflamación, no mostraron efectos beneficiosos superiores del rilonacept frente a indometacina (444). En casos seleccionados podría solicitarse como medicación extranjera en el caso de estar disponible en algún país de la UE, procedimiento más complejo que el uso fuera de indicación aprobada.

XI.H.2. Prevención de los episodios agudos de inflamación

XI.H.2.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y esteroides

Los AINE son fármacos con indicación para el tratamiento de los signos y síntomas de la inflamación. En la Nota Informativa 2006/07 la AEMPS afirma que: “los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido” (445). Asimismo, en la Nota Informativa 2006/10, insiste en que: “los AINE son medicamentos con un valor relevante para

el alivio sintomático de los pacientes, y en particular de aquellos con procesos reumatológicos inflamatorios crónicos” (446). En ambos documentos consta que “la prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente”.

A pesar de estos pronunciamientos oficiales, no es infrecuente que las recomendaciones de expertos consideren a los AINE como fármacos para la prevención de episodios agudos de gota (149). Sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta algunos hechos importantes como los siguientes: 1) las particularidades de los documentos públicos de las Agencias Nacionales de Medicamentos; 2) la prevención incluye mayoritariamente a pacientes asintomáticos, con frecuente comorbilidad o factores de riesgo cardiovascular; 3) el tratamiento de prevención es prolongado (al menos 6 meses); y 4) se desconocen, por falta de evidencia, las dosis mínimas eficaces para cada uno de los AINE.

En términos generales, estas consideraciones también son aplicables a los corticosteroides. Puesto que, según Ficha Técnica, la prednisona está indicada en “Procesos reumáticos articulares y musculares agudos y crónicos”, la utilización de estos compuestos sólo podría estar justificada en los episodios agudos de inflamación o en “Poliartritis crónicas: fases inflamatorias altamente activas y formas especiales, ej. formas que toman un curso rápidamente destructivo y/o presentan manifestaciones viscerales” (447).

XI.H.2.2. Inhibidores de IL-1: Anakinra, Canakinumab y Rilonacept

Se han comunicado casos aislados de efecto ahorrador de corticosteroides en pacientes con inflamación persistente o tofos tratados con dosis variables de anakinra, principalmente en pautas de 100 mg s.c. administrados diariamente o cada 3 días (448, 449). Se dispone de pocos datos sobre la obtención de resultados aceptables con una pauta fija de anakinra (100 mg cada 7 días y dosis opcionales de rescate durante 3 meses) en pacientes con episodios de inflamación aguda reiterada y elevados requerimientos de corticosteroides(450).

Los resultados de dos ensayos de evaluación de la utilidad de canakinumab (150 mg en dosis única) para la prevención de episodios agudos de inflamación (441, 442), han mostrado retrasos en el tiempo hasta la aparición de un nuevo episodio y en el riesgo de un nuevo episodio del 55%-68% y del 73%-54%, respectivamente.

Rilonacept ha sido evaluado en dos ensayos clínicos con indicación para la prevención de episodios de inflamación aguda en pacientes que inician tratamiento reductor de la uricemia (451, 452), comparando dosis de 80 y 160 mg s.c. cada semana con placebo durante un periodo de 16 semanas. En ambos ensayos se observó una reducción del 80%, tanto en el número de episodios de inflamación aguda por paciente -objetivo primario-, como en el de episodios reiterados y días con manifestaciones inflamatorias -objetivos secundarios- con la dosis de 160 mg.

XI.H.2.3. Reducción de la uricemia

Otros fármacos como el losartán, el fenofibrato, la atorvastatina o la leflunomida aprobados con otras indicaciones tienen un discreto efecto reductor de la uricemia.

XI.H.2.3.1. Rasburicasa

Recomendación 67: La rasburicasa puede ser una alternativa para uso en condición diferente a la autorizada en pacientes con fracaso o intolerancia a todos los compuestos reductores de la uricemia aprobados. Podría solicitarse el uso de pegloticasa como medicamento no autorizado en España (NE 4; GR C; GA 78%).

Rasburicasa (Fasturtec®) es una uricasa, una enzima recombinante urato-oxidasa obtenida a partir de una cepa de *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificada, autorizada por la EMA y la AEMPS (453) para el tratamiento y la prevención del síndrome de lisis tumoral en dosis de 0,20 mg/kg/día en infusión IV durante >30 min. Su vida media es de unas 20 horas. La prescripción de uricasa -cualquiera de ellas- está contraindicada en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (GPDH) o catalasa por riesgo de inducir una crisis de anemia hemolítica. Por consiguiente, antes de su administración debe realizarse una determinación de GPDH. La uricasa presenta actividad *ex vivo*, por lo que las muestras para evaluar su efecto sobre la uricemia deben refrigerarse tras su obtención y durante su manipulación (453).

En algunos casos aislados se ha empleado en uso diferente del autorizado, tanto en España como en Europa, aunque sólo se ha publicado una serie de 10 pacientes, con comparación de dos regímenes de 5 dosis, diarias o mensuales, y resultado desigual (454). Entre las limitaciones para su empleo hay que tener en cuenta una reducida vida media y la aparición de anticuerpos anti-rasburicasa con la administración reiterada.

XI.H.2.3.2. Pegloticasa

Pegloticasa (Krystexxa®) fue aprobada por la FDA(455) para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota crónica refractaria a terapia convencional, en dosis de 8 mg cada 2 semanas por vía IV. En Enero de 2013 la EMA aprobó una autorización para la comercialización en Europa de pegloticasa, con la siguiente indicación aprobada: tratamiento de la gota tofácea crónica incapacitante grave en adultos que pueden también presentar afectación articular erosiva y en los que no se ha normalizado el nivel sérico de ácido úrico con inhibidores de la xantina oxidasa a la dosis máxima clínicamente apropiada o para aquellos en los que estos medicamentos están contraindicados. Así mismo, propone que la decisión de administrar se basará en una evaluación continua de los riesgos y beneficios en cada paciente de forma individualizada. El tratamiento se debe administrar bajo supervisión y vigilancia de un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la gota crónica grave resistente a tratamiento (<http://www.ema.europa/eu>).

Este compuesto es una urato-oxidasa tetramérica quasi-porcina obtenida por recombinación (contiene algunos residuos de mono babuino). La conjugación con 9 cadenas de polietilenglicol por subunidad reduce la inmunogenicidad frente a la uricasa y aumenta su semivida en plasma (456).

En los dos ensayos clínicos en fase III realizados con la dosis registrada de pegloticasa en pacientes refractarios a tratamiento convencional (378), se obtuvo control de la uricemia a los 3 y 6 meses en el 38% y 47% de los pacientes, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes consistieron en episodios agudos de inflamación (76%) y reacciones infusionales (26%). La pérdida de respuesta y las reacciones infusionales se asociaron a la aparición de

anticuerpos anti-peglicasa; en el 91% de los casos la pérdida de eficacia, precedió a la reacción adversa infusional (378). La presencia de uricemia pre-infusión mayor de 6 mg/dL es un marcador de ausencia de respuesta y riesgo de reacción infusional. Por ello se recomienda comprobar la uricemia previamente a la infusión, evitar la administración concomitante de otros medicamentos reductores de la uricemia y suspender el tratamiento en el caso de observarse uricemia > 6 mg/dL en dos determinaciones consecutivas.

Se ha publicado un estudio abierto a 3 años en el que el perfil y seguridad se mantiene (457). Se contraindica la asociación con fármacos reductor de la uricemia para no enmascarar el riesgo de reacción infusional del mal control de la uricemia.

XI.H.2.3.3. Lesinurad

Lesinurad (RDEA594) es el metabolito activo de RDEA604, un inhibidor de transcriptasa inversa con efecto sobre los transportadores renales de urato (uricosúrico), principalmente hURAT1, que se encuentra actualmente en fase III. Aunque el uso de Lesinurad puede tener cabida como monoterapia en pacientes con intolerancia a otros fármacos, su mayor efectividad se ha observado en ensayos en combinación con allopurinol (458) o febuxostat (429).

XI.H.2.3.4. BCX4208

Ulodesin (BCX4208) es un inhibidor de la purina-nucleosido fosforilasa (PNP), cuya mayor efectividad se ha observado en ensayos en fase II en combinación con alopurinol (428). A pesar de que la inhibición de PNP se asocia a una disminución de linfocitos (el déficit de PNP se asocia a inmunodeficiencia combinada severa) en los ensayos realizados no se ha observado incremento del riesgo de infecciones.

XI.H.2.3.5. Losartán

Véase tratamientos de combinación.

XI.H.2.3.6. Atorvastatina

En los ensayos clínicos realizados para reducir los niveles de colesterol y los eventos de cardiopatía isquémica (459) la atorvastatina (genérico) ha demostrado capacidad para reducir la uricemia en un 10%, aproximadamente. Este efecto parece estar mediado por un aumento de la excreción renal de urato, una propiedad que no poseen otras estatinas (347).

XI.H.2.3.7. Fenofibrato

Véase tratamientos de combinación.

XI.H.2.3.8. Leflunomida

Leflunomida (genérico) es un medicamento aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y la artritis psoriásica. En un ensayo clínico sobre AR se observó que la uricemia disminuía en los pacientes tratados con leflunomida, mientras que aumentaba en los que recibieron metotrexato (460). A las dosis aprobadas este efecto parece estar relacionado con un incremento de la excreción renal de urato y fosfato (461), presumiblemente mediado

por el transportador renal ABCG2/BCRP (ATP Binding Cassette, subfamilia G, tipo 2) (462), un transportador de urato ubicuo no limitado al tejido renal (463). El efecto porcentual de reducción de la uricemia es similar al observado con losartan o fenofibrato.

XII. PRUEBAS DE IMAGEN COMO CONTROL DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

XII.A. PRUEBAS DE IMAGEN

La evaluación de la respuesta al tratamiento hipouricemiante se puede llevar a cabo mediante diferentes indicadores como los siguientes: frecuencia de ataques agudos, uricemia sérica, presencia y número de cristales de UMS en líquido sinovial obtenido por aspiración intra-articular, demostrados por microscopía de luz polarizada compensada, y número y magnitud de tofos. Durante el ataque agudo de gota la evaluación de la respuesta al tratamiento es esencialmente clínica (desaparición del dolor y de la inflamación). Sin embargo, también pueden utilizarse técnicas de imagen apropiadas para valorar la inflamación articular, como la RM o la ecografía. Además, puede hacerse seguimiento del daño articular gotoso mediante radiología simple, RMN, ecografía o TAC.

El empleo de técnicas de imagen puede incluir Radiografía simple, ECOAR, TAC, TCED, y RMN. Por ahora, sólo la medida de los tofos mediante ecografía y RMN (119, 120) cumplen el filtro OMERACT para poder ser consideradas medidas de desenlace para el tratamiento reductor de la uricemia.

No hay estudios sobre la sensibilidad al cambio de la medición de los tofos con TAC, TCED o Radiografía simple durante el tratamiento reductor de la uricemia, si bien la TCED parece inicialmente una técnica con reproducibilidad muy elevada. Por último, no se ha evaluado la utilidad diagnóstica del PET en pacientes con gota.

La medición de los tofos, tanto subcutáneos visibles y/o palpables como superficiales o localizados en estructuras del aparato locomotor, puede realizarse mediante diferentes técnicas de imagen como la RMN, la ecografía, la TAC o la TCED (130, 464).

Como criterio de monitorización de la respuesta al tratamiento se utiliza la visualización y medición de tofos por técnicas de imagen, lo que evita la aspiración repetida de una articulación con depósitos previos de urato.

La valoración radiográfica mediante el método modificado de Sharp/van der Heijde tiene una elevada fiabilidad. Sin embargo, no se han publicado estudios sobre sensibilidad al cambio en pacientes sometidos a tratamiento hipouricemiante. Los resultados de una revisión retrospectiva demostraron que en pacientes con insuficiente control de la uricemia, la tendencia a la progresión radiográfica es más acusada en presencia de uricemia más elevada (124). En otro estudio retrospectivo se observó que el control de la uricemia se asociaba con regresión de las erosiones óseas, pero no del estrechamiento del espacio articular (465). Sin embargo, ambos estudios tienen graves limitaciones por su carácter retrospectivo y porque utilizan una sistematización inadecuada de los hallazgos radiográficos.

La TAC convencional facilita la delimitación manual de los tofos y la realización posterior de cálculos volumétricos. El método es reproducible, pero no se dispone de datos sobre su sensibilidad al cambio. Por otra parte, los resultados de un estudio de comparación de la medida de los tofos subcutáneos con TAC y con calibradores, demostró la ausencia de diferencias en la fiabilidad entre ambos procedimientos (466). En la práctica clínica es más factible la medición mediante calibradores (367), que además ha demostrado ser sensible al cambio durante el tratamiento hipouricemiante (130).

La TCED presenta elevada especificidad, superior incluso a la de la evaluación clínica y permite una cuantificación volumétrica automática con pequeña variabilidad interobservador. Por consiguiente, este método podría ser sensible a pequeños cambios, lo que permitiría, caso que se demostrara, documentar la respuesta al tratamiento (131-133). No obstante, todavía no se dispone de estudios a este respecto.

La RMN proporciona una medición altamente reproducible del tamaño de los tofos, es sensible al cambio y la reducción de las medidas presenta una correlación inversa con los niveles de uricemia durante el tratamiento. Además permite monitorizar el grado de captación de gadolinio (Gd) debido a la presencia de vascularización en los tofos y en la membrana sinovial antes y durante el tratamiento reductor de la uricemia (383).

XII.B. ECOGRAFÍA

Recomendación 68: La medición ecográfica del tamaño de los depósitos tofáceos de urato monosódico podría usarse como medida de desenlace en la evaluación de la respuesta al tratamiento de la gota (NE 3a; GR B; GA 90%).

La ecografía de alta frecuencia permite obtener imágenes de alta resolución de las estructuras del aparato locomotor periférico. Es una técnica inocua, bien aceptada por el paciente y que puede realizarse en ocasiones repetidas en la propia consulta médica.

Diferentes estudios descriptivos de casos (467, 468) y de casos y controles (122, 143, 145, 146, 469) han comunicado hallazgos ecográficos típicos o muy específicos de gota en rodillas, tobillos, carpos, codos, hombros, y articulaciones de los pies (metatarsofalángicas), y de las manos. Estos hallazgos consisten fundamentalmente en formaciones, de tamaño y morfología variable, de material hiperecoico irregular y de localización intra-articular o periarticular (intratendinoso, intravaina sinovial tendinosa, intrabursal) que pueden mostrar áreas de calcificación, engrosamiento irregular hiperreflectivo del margen superficial del cartílago articular (signo del doble contorno), material hiperecoico lineal intratendinoso, y erosiones óseas adyacentes a los materiales intra-articulares ya mencionados.

Entre estos hallazgos, el signo del doble contorno se ha encontrado casi de forma exclusiva en pacientes con gota y en prácticamente ninguno de los controles, incluyendo pacientes con enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, por lo que puede considerarse muy específico de gota (122, 143, 145-147). Además, los resultados de un reciente estudio transversal han puesto de manifiesto una asociación entre la presencia de doble contorno y los niveles de uricemia sérica en pacientes con gota (467). Sin embargo, por el momento no se ha demostrado la validez concurrente del signo del doble contorno, frente a un patrón de referencia como el estudio microscópico del cartílago articular, ni la validez de constructo,

frente al estudio microscópico de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial a nivel de la articulación.

Por otra parte, los resultados de un estudio de cohortes observacional han demostrado la validez concurrente de la ecografía para la detección de tofos. El análisis con microscopio de luz polarizada del líquido sinovial obtenido por punción-aspiración, guiada por ecografía, de 12 nódulos hiperecoicos intra y periarticulares similares a los previamente descritos en pacientes con gota, demostró presencia de cristales de UMS en 10 de ellos (147). En este mismo estudio se evaluó la validez de constructo de la ecografía frente a la RMN obteniéndose una buena concordancia en la detección (> 80%) y una aceptable correlación en la medición del diámetro máximo ($r=0,659$) de lesiones compatibles con tofos en 22 pacientes con gota (147).

Por otra parte, y según los datos de un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 39 pacientes con gota, la ecografía permite detectar mayor número de erosiones óseas que la radiología simple en la primera articulación metatarsal (122).

En el ataque agudo, la utilización del modo Doppler facilita la identificación de derrame con focos hiperecoicos flotando en el líquido sinovial y engrosamiento sinovial con flujo vascular patológico (122, 143). No obstante, es preciso tener en cuenta que estos hallazgos inflamatorios articulares también se han descrito en articulaciones asintomáticas de pacientes con gota (464).

La validez de aspecto y de contenido de la ecografía para la detección de los fenómenos patológicos presentes en el aparato locomotor en la gota parecen teóricamente aceptables si nos basamos en los resultados homogéneos de los estudios descriptivos y de casos y controles publicados (122, 143, 145-147, 467, 468).

XII.B.1. Evaluación de la respuesta terapéutica

Recomendación 69: Por el momento no se dispone de datos que apoyen la evaluación o cuantificación de otros hallazgos ecográficos característicos de gota como medida de desenlace en la evaluación de la respuesta al tratamiento de la gota (NE 3a; GR B; GA 100%).

En un estudio de cohortes prospectivo observacional no controlado se analizaron las propiedades métricas de la ecografía (fiabilidad intraobservador y sensibilidad al cambio) como método de evaluación de la respuesta terapéutica de 14 pacientes con gota y presencia de tofos en rodilla y tobillo que habían recibido tratamiento con alopurinol (119). El análisis de la fiabilidad intraobservador se realizó mediante la exploración de una misma articulación y la medición de los diámetros de 27 tofos, repetida en 2 ocasiones durante el intervalo de una semana. El coeficiente de correlación intraclass fue 0,96 (IC 95%: 0,93-0,98) para el diámetro máximo; 0,95 (IC 95%: 0,88-0,97) para el diámetro mínimo; y 0,98 (IC 95%: 0,96-0,99) para el volumen. Estos resultados demuestran una muy buena reproducibilidad de la medición ecográfica de tofos. La diferencia mínima detectable (DMD), definida como mínimo cambio que puede ser atribuido a un cambio real y no al error de medida, fue de 5,5 mm para el diámetro máximo; 3,5 mm para el diámetro mínimo, y 1,27 cc para el volumen. La sensibilidad al cambio de la medición ecográfica se evaluó a los 12 meses de tratamiento con alopurinol sobre 38 tofos. Los resultados demostraron que el promedio de uricemia sérica durante el año de tratamiento era significativamente menor en los pacientes con disminución del diámetro máximo y volumen de los tofos, superior a la DMD que en los que no presentaron cambios de

tamaño. Del mismo modo, se observó una correlación significativa, y de signo negativo, entre la reducción del diámetro máximo y el volumen de los tofos y la uricemia promedio ($r^2=0,47$ y $r^2=0,41$, respectivamente). El tamaño del efecto de Guyatt (cuantificación de la sensibilidad al cambio) fue 1,7 para el cambio en el diámetro máximo y 1,93 para el cambio en el volumen de los tofos.

Por otra parte, en un estudio observacional de cohortes (470) se evaluó el signo ecográfico del doble contorno en 7 articulaciones (2 metacarpofalángicas, 3 rodillas y 2 primeras metatarsofalángicas) de 5 pacientes con gota a los 7 y 18 meses del inicio de la terapia hipouricemiante (3 alopurinol, 1 probenecid) o colchicina (1 paciente). Durante el seguimiento se observó una desaparición del signo ecográfico en los pacientes que alcanzaron y mantuvieron una uricemia < 6 mg/dL (3 pacientes) frente a una persistencia del mismo en los casos con uricemia ≥ 7 mg/dL (470). Sin embargo, por el momento no se ha estudiado la desaparición del signo del doble contorno frente al constructo de desaparición de cristales del líquido sinovial en las mismas articulaciones, ni su fiabilidad intraobservador o sensibilidad al cambio.

No se dispone de estudios sobre la respuesta terapéutica de otros hallazgos ecográficos como la presencia de inflamación intra-articular o periarticular en el ataque agudo o en las fases asintomáticas, excepto por la descripción anecdótica de un caso (469), o las erosiones óseas.

En conclusión, aunque se han publicado datos sólidos prometedores sobre la capacidad de la ecografía para evaluar la respuesta terapéutica en la gota, en particular la reducción de los depósitos microcristalinos tofáceos, es necesario realizar nuevos estudios con distintos observadores para poder confirmar estos resultados. Asimismo, es preciso investigar la reproducibilidad y la sensibilidad al cambio de los otros hallazgos ecográficos descritos, como el signo del doble contorno del cartílago, la sinovitis y las erosiones óseas.

Otros aspectos que deben ser motivo de análisis son las regiones articulares y los hallazgos ecográficos que se deben incluir y cuantificar en la evaluación de la respuesta terapéutica en la práctica clínica en función de sus propiedades métricas y su factibilidad. Además, es importante comprobar si la reducción y desaparición de los distintos hallazgos ecográficos, como indicadores de respuesta terapéutica, es homogénea respecto al tiempo y localización tisular y anatómica. Por último, no se ha demostrado, por el momento, el valor añadido o las ventajas de la monitorización ecográfica de la respuesta terapéutica sobre la monitorización de la uricemia sérica respecto a la factibilidad, coste efectividad, o medidas de desenlace.

Figura 4. Radiografía simple anteroposterior de mano.



Focos de aumento de la densidad nodular en partes blandas periarticulares, tanto de vertiente cubital como radial de 2º, 3º, 4º y 5º articulaciones interfalángicas proximales, y de 2º, 3º y 4ª interfalángicas distales secundarias a la presencia de tofos. Subyacentes a las mismas se observan erosiones pararticulares de borde “colgante” y escleroso. Preservación de espacio articular y de la densidad ósea.

Figura 5. RMN de rodilla: Secuencia coronal FFE-T2.

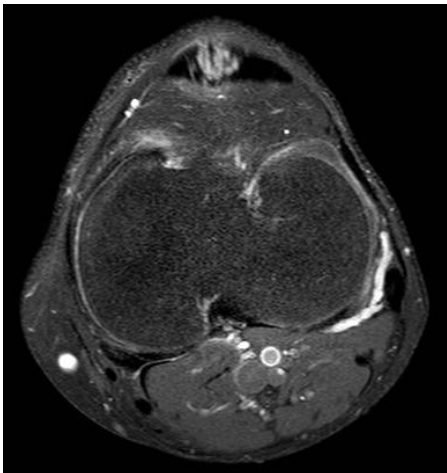


Excavación en la fosa de inserción del poplíteo ocupada por una imagen nodular de señal intermedia, en relación con tofo. Asocia imagen de rotura oblicua del menisco externo.

Figura 6. RMN de rodilla.

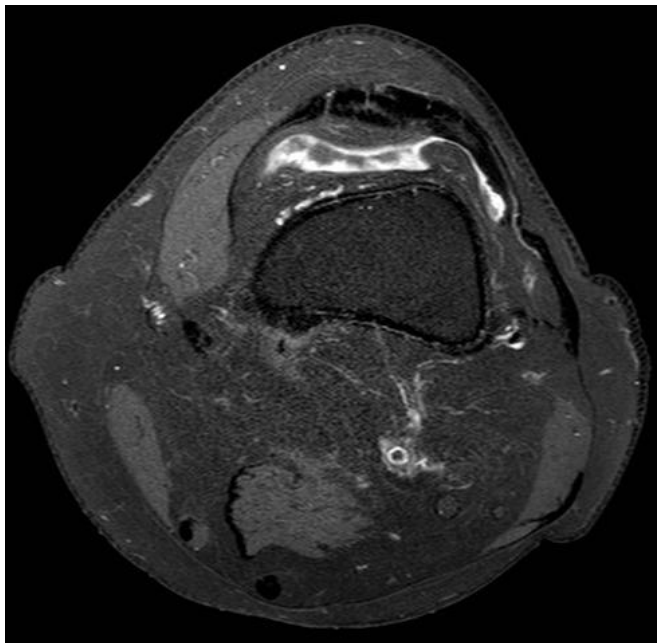


a) Secuencia sagital T1. Nódulo de señal intermedia ocupando y engrosando el tendón poplíteo previo a su inserción patelar, en relación con tofo en dicha localización.



b) Secuencia axial T1 con supresión de la grasa y gadolinio intravenoso. Realce intenso del tofo tras contraste IV.

Figura 7. Sinovitis. Secuencia RMN T1 con supresión de la grasa tras la administración de gadolinio IV.



Marcado engrosamiento difuso, de aspecto nodular de la sinovial con realce intenso tras contraste intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med.* 2005;143(7):499-516.
2. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA.* 1999;282(15):1458-65.
3. Shaw B, Cheater F, Baker R, Gillies C, Hearnshaw H, Flottorp S, et al. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(3):CD005470. .
4. Evaluación de guías de práctica clínica: Instrumento AGREE [documento internet]. Osteba: Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco; 2001 [acceso 20 de septiembre de 2011]. Disponible en: Available f: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf>.
5. CEBM Centre for Evidence Based Medicine [homepage]. Levels of Evidence 2001. Oxford: University of Oxford; 2011 [actualizada el 16 de septiembre de 2011 16 september 2011; acceso 14 de noviembre de 2011]; Disponible en: Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
6. Taylor WJ, Grainger R. Clinical features of gout. En: Terkeltaub R, editor. *Gout and other crystal arthropathies.* 1st edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Saunders; 2011. p. 105-20.
7. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Prevalence of gout and hyperuricemia in the adult US population: NHANES 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10).
8. 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 Jan;71(1):157-8.
9. Rouault T, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum.* 1984;25(2):209-12.
10. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martinez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):592-5.
11. Gibson T. Hyperuricemia, gout and the kidney. *Curr Opin in Rheumatolo.* 2012;24(2):127-31..
12. Smith EU, Diaz-Torne C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):811-27..
13. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HRJ, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:267-72.
14. 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..
15. Harrold 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.
16. Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J Rheumatol.* 2002;29(11):2403-6..
17. Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(8):443-9..

18. Macarrón P, Blanco M, Abásolo L, Lajas C, Carmona L, Jover J. Incapacidad laboral producida por gota: descripción y resultados de un programa de intervención específico. *Rev Esp Reumatol*. 2004;31(2):109.
19. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A case-control study. *Rheumatology*. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4.
20. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health related quality of life and higher health care utilization in US veterans. 2008 Sep;67(9):1310-6.
21. Halpern R, Fuldeore MJ, Mody RR, Patel PA, Mikuls TR. The effect of serum urate on gout flares and their associated costs: an administrative claims analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009 Feb;15(1):3-7.
22. Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, Singh JA, Sarkin A, et al. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(5):582-6.
23. Singh JA. Quality of life and quality of care for patients with gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11(2):154-60.
24. Singh JA. Health care costs in Gout. What are these emerging data telling us?. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(1):1-2.
25. Edwards NL, Sundry JS, Forsythe A, Blume S, Pan F, Becker MA. Work productivity loss due to flares in patients with chronic gout refractory to conventional therapy. *J Med Econ*. 2011;14(1):10-5.
26. Hanly JG, Skedgel C, Sketris I, Cooke C, Linehan T, Thompson K, et al. Gout in the elderly--a population health study. *J Rheumatol*. 2009;36(4):822-30.
27. Wu EQ, Forsythe A, Guerin A, Yu AP, Latremouille-Viau D, Tsaneva M. Comorbidity Burden, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Urate-Lowering Therapy. *Am J Ther*. 2012 Nov;19(6):e157-66.
28. 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*. 2007;67:960-6.
29. Lawrence RG, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26-35.
30. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:98.
31. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-41.
32. Choi HK, Liu S, Curhan G. Intake of purine-rich foods, protein, and dairy products and relationship to serum levels of uric acid: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):283-9.
33. Li S, Micheletti R. Role of diet in rheumatic disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011;37(1):119-33.
34. Gaffo AL, Roseman JM, Jacobs DR, Jr., Lewis CE, Shikany JM, Mikuls TR, et al. Serum urate and its relationship with alcoholic beverage intake in men and women: findings from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2010 Nov;69(11):1965-70.
35. Choi HK, Curhan G. Alcohol and gout. *Am J Med*. 2007;120(10):e5.
36. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81.
37. Choi HK, Curhan C. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1023-9.

38. Jacob RA, Spinozzi GM, Simon VA, Kelley DS, Prior RL, Hess-Pierce B, et al. Consumption of cherries lowers plasma urate in healthy women. *J Nutr.* 2003;133(6):1826-9.
39. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA, et al. Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R46.
40. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, Curb JD, Molteni A, Schneider KA, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med.* 1987;147(4):645-9.
41. Wang WH, Chang SJ, Wang TN, Cheng LS, Feng YP, Chen CJ, et al. Complex segregation and linkage analysis of familial gout in Taiwanese aborigines. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):242-6.
42. Gao X, Curhan G, Forman JP, Ascherio A, Choi HK. Vitamin C intake and serum uric acid concentration in men. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1853-8.
43. Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, Kahl LE. Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med.* 1992;92(2):141-6.
44. Clive DM. Renal-transplant associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:974-9.
45. Hernandez-Molina G, Cachafeiro-Vilar A, Villa AR, Alberu J, Rull-Gabayet M. Gout in Renal Allograft Recipients According to the Pretransplant Hyperuricemic Status. *Transplantation.* 2009;86:1543-7.
46. West C, Carpenter BJ, Hakala TR. The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 1987;10(5):369-72.
47. Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation. A challenging clinical problem. *Drugs.* 2005;65(18):2593-611.
48. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):816-21.
49. Choi HK, Willet W, Curhan G. Coffee Consumption and Risk of Incident Gout in Men A Prospective Study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2049-55.
50. Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, Witkowska K, Charchar FJ, Doblado M, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med.* 2008;5(10):e197.
51. Huang CM, Lo SF, Lin HC, Chen ML, Tsai CH, Tsai FJ. Correlation of oestrogen receptor gene polymorphism with gouty arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(12):1673-4.
52. Matsuo H, Chiba T, Nagamori S, Nakayama A, Domoto H, Phetdee K, et al. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia. *Am J Hum Genet.* 2008;83(6):744-51.
53. Kolz M, Johnson T, Sanna S, Teumer A, Vitart V, Perola M, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000504.
54. Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, Huisman M, Jacobs J, van der Graaf Y, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34(9):1882-7.
55. Hernandez-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Rheumatol.* 2009;15(2):65-7.
56. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-15.
57. Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, et al. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(11):975-80.

58. Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1501-5.
59. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *ArchIntern Med*. 2005;165(7):742-8.
60. Perstein TS, Gumeniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension*. 2006;48:1031-6.
61. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, et al. Serum Uric Acid Predicts Incident Hypertension in a Biethnic Cohort. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Hypertension*. 2006 Dec;48(6):1037-42.
62. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298-303.
63. 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.
64. Hiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux SE, de Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Intern*. 2004;65:1041-9.
65. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *ArchInternMed*. 2008;168(10):1104-10.
66. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, Alfthan G, Lakka HM, Lakka TA, et al. Uric Acid Level as a Risk Factor for Cardiovascular and All-Cause Mortality in Middle-aged Men. A Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2004;164:1546-51.
67. Perry ME, Sturrock RD. Gout is a risk factor for cardiovascular disease. *Practitioner*. 2007;251(1701):25-8.
68. Puig JG, Martinez MA, Mora M, Fraile JM, Montoya F, Torres RJ. Serum urate, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors. A population-based study. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008;27(6):620-3.
69. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):118-24.
70. McCarty DJ. A historical note: Leeuwenhoek's description of crystals from a gouty tophus. *Arthritis Rheum*. 1970;13(4):414-8.
71. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med*. 1961;54:452-60.
72. Pascual Gomez E. [Diagnosis of gout]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(20):798.
73. Zhang 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-11.
74. Doherty M, Bardin T, Pascual E. International survey on the diagnosis and management of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(12):1685-6.
75. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, Pascual E, de Miguel E, Urena I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(7):349-55.
76. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(10):1311-5.
77. Wolfe F, Cathey MA. The misdiagnosis of gout and hyperuricemia. *J Rheumatol*. 1991;18(8):1232-4.

78. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med.* 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
79. Phelps P, Steele AD, McCarty DJ, Jr. Compensated polarized light microscopy. Identification of crystals in synovial fluids from gout and pseudogout. *JAMA.* 1968;203(7):508-12.
80. Sivera F, Aragon R, Pascual E. First metatarsophalangeal joint aspiration using a 29-gauge needle. *Ann RheumDis.* 2008;67(2):273-5.
81. McCarty DJ. Crystal identification in human synovial fluids. Methods and interpretation. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988;14(2):253-67.
82. Galvez J, Saiz E, Linares LF, Climent A, Marras C, Pina MF, et al. Delayed examination of synovial fluid by ordinary and polarised light microscopy to detect and identify crystals. *Ann Rheumatic Dis.* 2002;61(5):444-7.
83. Schumacher HR, Reginato AJ. Atlas of synovial fluid analysis and crystal identification. Philadelphia: Lea & Febiger; 1991.
84. Pascual E, Tovar J, Ruiz MT. The ordinary light microscope: an appropriate tool for provisional detection and identification of crystals in synovial fluid. *Ann Rheum Dise.* 1989;48(12):983-5.
85. Pascual E, Sivera F, Andres M. Synovial fluid analysis for crystals. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(2):161-9.
86. Bomalaski JS, Lluberas G, Schumacher HR, Jr. Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum.* 1986;29(12):1480-4.
87. Gordon TP, Bertouch JV, Walsh BR, Brooks PM. Monosodium urate crystals in asymptomatic knee joints. *J Rheumatol.* 1982;9(6):967-9.
88. Kennedy TD, Higgins CS, Woodrow DF, Scott JT. Crystal deposition in the knee and great toe joints of asymptomatic gout patients. *J R Soc Med.* 1984;77(9):747-50.
89. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum.* 1991;34(2):141-5.
90. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med.* 1999;131(10):756-9. Epub 1999/11/30.
91. Rouault T, Caldwell DS, Holmes EW. Aspiration of the asymptomatic metatarsophalangeal joint in gout patients and hyperuricemic controls. *Arthritis Rheum.* 1982;25(2):209-12.
92. Weinberger A, Schumacher HR, Agudelo CA. Urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Ann Intern Med.* 1979;91(1):56-7. Epub 1979/07/01.
93. Romanoff NR, Canoso JJ, Rubinow A, Spark EC. Gout without crystals on initial synovial fluid analysis. *Postgrad Med J.* 1978;54(628):95-7.
94. Schumacher HR, Jimenez SA, Gibson T, Pascual E, Traycoff RB, Dorwart BB, et al. Acute gouty arthritis without urate crystals identified on initial examination of synovial fluid. Report of nine patients. *Arthritis Rheum* 1975;18:603-12.
95. Hasselbacher P. Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories. *Arthritis Rheum.* 1987;30(6):637-42.
96. Schumacher HR, Jr., Sieck MS, Rothfuss S, Clayburne GM, Baumgarten DF, Mochan BS, et al. Reproducibility of synovial fluid analyses. A study among four laboratories. *Arthritis Rheum.* 1986;29(6):770-4.
97. Von Essen R, Holtta AM. Quality control of the laboratory diagnosis of gout by synovial fluid microscopy. *Scand J Rheumatol.* 1990;19(3):232-4.
98. von Essen R, Holtta AM, Pikkarainen R. Quality control of synovial fluid crystal identification. *AnnRheumDis.* 1998;57(2):107-9.

99. Lumbreras B, Pascual E, Frasquet J, Gonzalez-Salinas J, Rodriguez E, Hernandez-Aguado I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *AnnRheum Dis.* 2005;64(4):612-5.
100. Shah K, Spear J, Nathanson LA, McCauley J, Edlow JA. Does the presence of crystal arthritis rule out septic arthritis? *J Emerg Med.* 2007;32(1):23-6.
101. Yu KH, Luo SF, Liou LB, Wu YJ, Tsai WP, Chen JY, et al. Concomitant septic and gouty arthritis--an analysis of 30 cases. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(9):1062-6.
102. Bennett PH, Wood PHN, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases (U.S.), editors. Population studies of the rheumatic diseases; proceedings of the third international symposium, New York, June 5th-10th, 1966, sponsored by the National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases and the Arthritis Foundation. Edited by Peter H. Bennett and Philip H. N. Wood.; Amsterdam; New York [etc.]: Excerpta Medica Foundation [1968].
103. 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;20(3):895-900.
104. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(13):1120-6.
105. Pelaez-Ballestas I, Hernandez Cuevas C, Burgos-Vargas R, Hernandez Roque L, Teran L, Espinoza J, et al. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J Rheumatol.* 2010;37(8):1743-8.
106. Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. [J Clin Rheumatol.](#) 2009;15(1):22-4.
107. Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1119-33.
108. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, Fransen J, van Riel PL, van Weel C. Limited validity of the American College of Rheumatology criteria for classifying patients with gout in primary care. *AnnRheum Dis.* 2010;69(6):1255-6.
109. Vazquez-Mellado J, Hernandez-Cuevas CB, Alvarez-Hernandez E, Ventura-Rios L, Pelaez-Ballestas I, Casasola-Vargas J, et al. The diagnostic value of the proposal for clinical gout diagnosis (CGD). *Clin Rheumatol.* 2012;31(3):429-34.
110. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies of urate crystallisation in relation to gout. *AnnRheum Dis.* 1983;42 Suppl 1:12-5.
111. Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med.* 1987;82(3):421-6.
112. Logan JA, Morrison E, McGill PE. Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(11):696-7.
113. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR, Jr. Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1997;24(11):2265-6.
114. Schlesinger N, Norquist JM, Watson DJ. Serum urate during acute gout. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1287-9.
115. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(9):1950-3.
116. Perez Ruiz F, Ruiz Lopez J, Herrero Beites AM. Influencia de la historia natural de la enfermedad en el diagnostico previo en pacientes con gota. *Reumatol Clin.* 2009;5(6):248-51.
117. Schlesinger N. Response to application of ice may help differentiate between gouty arthritis and other inflammatory arthritides. [J Clin Rheumatol.](#) 2006;12(6):275-6.
118. Fiechtner JJ, Simkin PA. Urate spherulites in gouty synovia. *JAMA.* 1981;245(15):1533-6.

119. Perez-Ruiz F, Martin I, Canteli B. Ultrasonographic measurement of tophi as an outcome measure for chronic gout. *J Rheumatol*. 2007;34(9):1888-93.
120. Perez-Ruiz F, Urresola A, Gorostiza D, Canteli B. Validation of the measurement of tophi with magnetic resonance imaging as an outcome measure for chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2011;63 (Suppl 10):S77.
121. Brower AC. Gout. In: Brower AC, Flemming DJ, editors. *Arthritis in black and white*. 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997. p. 325-41.
122. Wright SA, Filippucci E, McVeigh C, Grey A, McCarron M, Grassi W, et al. High-resolution ultrasonography of the first metatarsal phalangeal joint in gout: a controlled study. *AnnRheum Dis*. 2007;66(7):859-64.
123. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34(12):1489-94.
124. Yu T, Gutman AB. Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med*. 1967;67(6):1133-48.
125. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble G, Sheehan T, Doyle A, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *AnnRheum Dis*. 2009;68(8):1290-5.
126. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Urresola A, de Miguel E, Schlesinger N. Imaging of gout: findings and utility. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):232.
127. Dalbeth N, Clark B, McQueen F, Doyle A, Taylor W. Validation of a radiographic damage index in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2007;57(6):1067-73.
128. Dalbeth N, Collis J, Gregory K, Clark B, Robinson E, McQueen FM. Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1804-7.
129. Chen CK, Chung CB, Yeh L, Pan HB, Yang CF, Lai PH, et al. Carpal tunnel syndrome caused by tophaceous gout: CT and MR imaging features in 20 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;175(3):655-9.
130. Dalbeth N, Schauer C, Macdonald P, Perez-Ruiz F, Schumacher HR, Hamburger S, et al. Methods of tophus assessment in clinical trials of chronic gout: a systematic literature review and pictorial reference guide. *AnnRheumDis*. 2011;70(4):597-604.
131. Desai MA, Peterson JJ, Garner HW, Kransdorf MJ. Clinical utility of dual-energy CT for evaluation of tophaceous gout. *Radiographics*. 2011;31(5):1365-75; discussion 76-7.
132. Glazebrook KN, Guimaraes LS, Murthy NS, Black DF, Bongartz T, N JM, et al. Identification of Intraarticular and Periarticular Uric Acid Crystals with Dual-Energy CT: Initial Evaluation. *Radiology*. 2011;261(2):516-24.
133. Nicolaou S, Yong-Hing CJ, Galea-Soler S, Hou DJ, Louis L, Munk P. Dual-energy CT as a potential new diagnostic tool in the management of gout in the acute setting. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194(4):1072-8.
134. Glazebrook KN, Kakar S, Ida CM, Laurini JA, Moder KG, Leng S. False-negative dual-energy computed tomography in a patient with acute gout. [J Clin Rheumatol](#). 2012;18(3):138-41.
135. Yu JS, Chung C, Recht M, Dailiana T, Jurdi R. MR imaging of tophaceous gout. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(2):523-7.
136. Popp JD, Bidgood WD, Jr., Edwards NL. Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;25(4):282-9.
137. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Edwards NL, Palmer WE, MacDonald PA, Palo W, et al. Magnetic resonance imaging in the quantitative assessment of gouty tophi. *Int J Clin Pract*. 2006;60(4):408-14.
138. Resnick D. Crystal induced and related diseases. Diagnosis of bone and joint disorders Philadelphia: Saunders Co; 1995. p. 1511-51.

139. Dalbeth N, Doyle A, Boyer L, Rome K, Survepalli D, Sanders A, et al. Development of a computed tomography method of scoring bone erosion in patients with gout: validation and clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(2):410-6.
140. Stewart RE, Vroegop S, Kamps GB, van der Werf GT, Meyboom-de Jong B. Factors influencing adherence to guidelines in general practice. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003;19(3):546-54.
141. Malik A, Schumach H, Dinnella J, Clayburne G, Mer H, Dinnella J, et al. Validation of gout clinical diagnostic criteria in VA patients compared with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:S(639)-40.
142. de Miguel E. Papel de la ecografía en las artritis microcristalinas [Role of ultrasound in microcrystalline arthritis]. *Reumatol Clin*. 2008;4S2:50-4.
143. Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal clear"-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):197-202.
144. Peiteado D, De Miguel E, Villalba A, Ordoñez M, Castillo C, Martín-Mola E. Value of a short four-joint ultrasound test for gout diagnosis: A pilot study. [Clin Exp Rheumatol](#). 2012 Nov-Dec;30(6):830-7.
145. Rettenbacher T, Ennemoser S, Weirich H, Ulmer H, Hartig F, Klotz W, et al. Diagnostic imaging of gout: comparison of high-resolution US versus conventional X-ray. *Eur Radiol*. 2008;18(3):621-30.
146. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(7):1116-21.
147. Filippucci E, Riveros MG, Georgescu D, Salaffi F, Grassi W. Hyaline cartilage involvement in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. An ultrasound study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(2):178-81.
148. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan;71(1):157-8.
149. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.
150. Perez-Ruiz F. Treating to target: a strategy to cure gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 2:ii9-ii14.
151. Oliver JE, Silman AJ. What epidemiology has told us about risk factors and aetiopathogenesis in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):223.
152. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1372-4.
153. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):141-6.
154. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, Boutitie F, Fagard RH, Boissel JP. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;323(7304):75-81.
155. Buitrago Ramirez F, Canon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces Muro E, Bravo Simon B, Perez Sanchez I. Comparacion entre la tabla del SCORE y la funcion Framingham-REGICOR en la estimacion del riesgo cardiovascular en una poblacion urbana seguida durante 10.. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(10):368-73.
156. Buitrago F, Canon Barroso L, Diaz Herrera N, Cruces E. Analisis de la capacidad predictiva de las funciones de Framingham-REGICOR y SCORE en la poblacion de un centro de salud. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(20):797.

157. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. C Calibracion de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para Espana Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):476-85.
158. Bennett M. A Risk Score Calculator for Cardiovascular Disease. Disponible en: <http://riskscore.lshtm.ac.uk/calculator.html>.
159. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of Diabetes Mellitus and its complications. 1999Disponible en:http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf.
160. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(2):e19-24.
161. Schumacher HR, Jr., Edwards LN, Perez-Ruiz F, Becker M, Chen LX, Furst DE, et al. Outcome measures for acute and chronic gout. J Rheumatol. 2005;32(12):2452-5.
162. Schumacher HR, Taylor W, Joseph-Ridge N, Perez-Ruiz F, Chen LX, Schlesinger N, et al. Outcome evaluations in gout. J Rheumatol. 2007;34(6):1381-5.
163. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, Grainger R, Schlesinger N, Dalbeth N, et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. J Rheumatol. 2009;36(10):2342-5.
164. Grainger R, Taylor WJ, Dalbeth N, Perez-Ruiz F, Singh JA, Waltrip RW, et al. Progress in measurement instruments for acute and chronic gout studies. J Rheumatol. 2009;36(10):2346-55.
165. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. J Rheumatol. 1993;20(12):2116-22.
166. Gawlicki MC, Reilly MC, Popielnicki A, Reilly K. Linguistic validation of the US Spanish work productivity and activity impairment questionnaire, general health version. Value Health. 2006;9(3):199-204.
167. Stamp LK, Khanna PP, Dalbeth N, Boers M, Maksymowych WP, Schumacher HR, Jr., et al. Serum urate in chronic gout--will it be the first validated soluble biomarker in rheumatology? J Rheumatol. 2011;38(7):1462-6.
168. Gaffo AL, Schumacher HR, Saag KG, Taylor WJ, Dinnella J, Outman R, et al. Developing a provisional definition of a flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1508-17
169. Hirsch JD, Lee SJ, Terkeltaub R, Khanna D, Singh J, Sarkin A, et al. Evaluation of an instrument assessing influence of Gout on health-related quality of life. J Rheumatol. 2008;35(12):2406-14.
170. Pascual E, Jovani V. Synovial fluid analysis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005;19(3):371-86.
171. Kuo CF, Yu KH, Luo SF, Chiu CT, Ko YS, Hwang JS, et al. Gout and risk of non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Rheumatol. 2010;39(6):466-71.
172. Choi HK, De Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. Rheumatology (Oxford). 2008;47(10):1567-70.
173. Hernandez-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL, et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2009;15(2):65-7.
174. Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, Pandya BJ, Dabbous O, Krishnan E. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. BMC Nephrol. 2011;12:36. Epub 2011/08/05.
175. Liebman SE, Taylor JG, Bushinsky DA. Uric acid nephrolithiasis. Curr Rheumatol Rep. 2007;9(3):251-7.
176. Fesler P, Mimran A. Estimation of glomerular filtration rate: what are the pitfalls? Curr Hypertens Rep. 2011;13(2):116-21.

177. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, Ruibal A, Herrero-Beites AM. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum.* 2002;47(6):610-3.
178. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med.* 2003;349(17):1647-55.
179. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española del Medicamento. Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (Dilafurane®) y de las asociaciones benzbromarona-alopurinol (Acifugan®, Facilit®). *Actual Farmacol Terap.* 2004;2(1):43.
180. Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(9):545-9.
181. Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, Gonzalez-Gay MA. Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(9):1299-305. Epub 2010/05/28.
182. Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, Agodoa L, Abbott KC. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2204-10. Epub 2008/05/30.
183. Cameron JS. Uric acid and the kidney. *Proc R Soc Med.* 1973;66(9):900-2.
184. Roubenoff R. Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16(3):539-50.
185. Kang DH, Nakagawa T. Uric acid and chronic renal disease: possible implication of hyperuricemia on progression of renal disease. *Semin Nephrol.* 2005;25(1):43-9.
186. El-Zawawy H, Mandell BF. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? *Cleve Clin J Med.* 2010;77(12):919-28.
187. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885-92.
188. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):170-80.
189. Alvarez-Nemegyei J, Medina-Escobedo M, Villanueva-Jorge S, Vazquez-Mellado J. Prevalence and risk factors for urolithiasis in primary gout: is a reappraisal needed? *J Rheumatol.* 2005;32(11):2189-91.
190. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol.* 2009;36(5):1041-8.
191. Wu EQ, Yu AP, Guerin A, et al. The costs of treatment failure gout: a claims-based analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):S1112.
192. Keenan RT, O'Brien WR, Lee KH, Crittenden DB, Fisher MC, Goldfarb DS, et al. Prevalence of contraindications and prescription of pharmacologic therapies for gout. *Am J Med.* 2011;124(2):155-63.
193. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: summary and recommendations. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1 Suppl 1):S56-62.
194. Kurella M, Bennett WM, Chertow GM. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):217-28.
195. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106(5B):13S-24S. Epub 1999/07/02.
196. Wali RK, Henrich WL. Recent developments in toxic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11(2):155-63.
197. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):488-96.
198. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(3):531-9.

199. Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure. *Arch Intern Med.* 1996;156(21):2433-9.
200. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007;120(3):280 e1-7. Epub 2007/03/14.
201. Morris I, Varughese G, Mattingly P. Colchicine in acute gout. *BMJ.* 2003;327(7426):1275-6.
202. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1675-9.
203. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med.* 2002;22(4):385-7.
204. Ehrenfeld M, Levy M, Margalioth EJ, Eliakim M. The effects of long-term colchicine therapy on male fertility in patients with familial Mediterranean fever. *Andrologia.* 1986;18(4):420-6.
205. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Zylber-Katz E, Levy M. Colchicine disposition in patients with familial Mediterranean fever with renal impairment. *J Rheumatol.* 1994;21(4):710-3.
206. Kuncel RW, Duncan G, Watson D, Alderson K, Rogawski MA, Peper M. Colchicine myopathy and neuropathy. *N Engl J Med.* 1987;316(25):1562-8.
207. 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;62(4):1060-8.
208. FDA. Information for Healthcare Professionals: New Safety Information for Colchicine (marketed as Colcrys). 2009; Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174315.htm>.
209. Colchicine: serious interactions. *Prescrire Int.* 2008;17(96):151-3. Epub 2009/06/06.
210. Vasudevan AR, Uthamalingam S, Kumar S, Tamarin F, Brensilver JM. Colchicine-induced rhabdomyolysis: the whole is greater than the sum of its parts! *Am J Med.* 2003;115(3):249.
211. Bianchi S, Grimaldi D, Bigazzi R. Statins and lipid-lowering strategies in cardiorenal patients. *Contrib Nephrol.* 2011;171:143-50.
212. System USRD. Annual Data Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. 2007; Disponible en: http://www.usrds.org/2007/pdf/00_intro_07.pdf.
213. Levine SN, Sanson TH. Treatment of hyperglycaemic hyperosmolar non-ketotic syndrome. *Drugs.* 1989;38(3):462-72.
214. Ritter J, Kerr LD, Valeriano-Marcet J, Spiera H. ACTH revisited: effective treatment for acute crystal induced synovitis in patients with multiple medical problems. *J Rheumatol.* 1994;21(4):696-9.
215. Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotrophic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21(7):1325-7.
216. Taylor CT, Brooks NC, Kelley KW. Corticotropin for acute management of gout. *Ann Pharmacother.* 2001;35(3):365-8.
217. Connell JM, Whitworth JA, Davies DL, Lever AF, Richards AM, Fraser R. Effects of ACTH and cortisol administration on blood pressure, electrolyte metabolism, atrial natriuretic peptide and renal function in normal man. *J Hypertens.* 1987;5(4):425-33..
218. So 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(2):R28.

219. Tausche AK, Richter K, Grassler A, Hansel S, Roch B, Schroder HE. Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs: treatment with anti-tumour necrosis factor alpha as a new therapeutic option. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(10):1351-2.
220. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, Wigley FM, Kuncel RW. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol*. 1991;18(2):264-9.
221. AEMPS. Colchicina. Ficha técnica. 2011; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=33720&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
222. Ly J, Gow P, Dalbeth N. Colchicine prescribing and safety monitoring in patients with gout. *N Z Med J*. 2007;120(1265):U2808.
223. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.
224. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-61.
225. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540-8.
226. Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Jackson RL. Effect of prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: analysis of data from three phase III trials. *Clin Ther*. 2010;32(14):2386-97.
227. Brest AN, Heider C, Mehbod H, Onesti G. Drug control of diuretic-induced hyperuricemia. *JAMA*. 1966;195(1):42-4.
228. de Vries A, Frank M, Liberman UA, Sperling O. Allopurinol in the prophylaxis of uric acid stones. *Annals of the rheumatic diseases*. 1966;25(6 Suppl):691-3. Epub 1966/11/01.
229. Gutman AB, Yu TF. Protracted uricosuric therapy in tophaceous gout. *Lancet*. 1957;273(7008):1258-60.
230. Nicotero JA, Scheib ET, Martinez R, Rodnan GP, Shapiro AP. Prevention of hyperuricemia by allopurinol in hypertensive patients treated with chlorothiazide. *N Engl J Med*. 1970;282(3):133-5.
231. Yu TF, Gutman AB. Principles of current management of primary gout. *Am J Med Sci*. 1967;254(6):893-907.
232. Gibson T, Rodgers V, Potter C, Simmonds HA. Allopurinol treatment and its effect on renal function in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1982;41(1):59-65.
233. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(2):188-94.
234. Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):51-9.
235. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2007;27(5):435-40.
236. Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):7-13.
237. Azar AT, Wahba K, Mohamed AS, Massoud WA. Association between dialysis dose improvement and nutritional status among hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2007;27(2):113-9.

238. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD001892.
239. Johnson DW. Dietary protein restriction as a treatment for slowing chronic kidney disease progression: the case against. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(1):58-62.
240. Lentine K, Wrone EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(3):333-6.
241. Mandayam S, Mitch WE. Dietary protein restriction benefits patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(1):53-7.
242. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. 2000; Disponible en: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_updates/doqi_nut.html
243. McGill NW. Gout and other crystal-associated arthropathies. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):445-60.
244. Sarawate CA, Brewer KK, Yang W, Patel PA, Schumacher HR, Saag KG, et al. Gout medication treatment patterns and adherence to standards of care from a managed care perspective. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(7):925-34.
245. Sica DA, Schoolwerth AC. Part 1. Uric acid and losartan. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(5):475-82.
246. Hanvivadhanakul P, Akkasilpa S, Deesomchok U. Efficacy of benzbromarone compared to allopurinol in lowering serum uric acid level in hyperuricemic patients. *J Med Assoc Thai*. 2002;85 Suppl 1:S40-7.
247. Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, Brouwers JR, Jansen TL. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1459-65.
248. Kumar S, Ng J, Gow P. Benzbromarone therapy in management of refractory gout. *N Z Med J*. 2005;118(1217):U1528.
249. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol*. 1999;5(2):49-55.
250. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TL, van Roon EN, Delsing J, van de Laar MA, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benzbromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):892-7.
251. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TL, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):51-6.
252. Muller FO, Schall R, Groenewoud G, Hundt HK, van der Merwe JC, van Dyk M. The effect of benzbromarone on allopurinol/oxypurinol kinetics in patients with gout. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(1):69-72.
253. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Suda M, Higashino K. Effects of pyrazinamide, probenecid, and benzbromarone on renal excretion of oxypurinol. *Ann Rheum Dis*. 1991;50(9):631-3.
254. Matzkies F. [Long lasting normalization of uric acid after combination therapy with 300 mg allopurinol and 60 mg benzbromarone in patients with gout and hyperuricemia]. *Med Klin (Munich)*. 1992;87(9):460-2.
255. Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, Kimura H, et al. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Intern Med*. 2005;44(7):706-9.
256. Chohan S, Becker MA. Update on emerging urate-lowering therapies. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(2):143-9.

257. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf.* 2008;31(8):643-65.
258. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, Sakhaee K. Novel insights into the pathogenesis of uric acid nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(2):181-9. Epub 2004/06/19.
259. Asplin JR. Uric acid stones. *Semin Nephrol.* 1996;16(5):412-24.
260. Bilobrov VM, Chugaj AV, Bessarabov VI. Urine pH variation dynamics in healthy individuals and stone formers. *Urol Int.* 1990;45(6):326-31.
261. Murayama T, Taguchi H. The role of the diurnal variation of urinary pH in determining stone compositions. *J Urol.* 1993;150(5 Pt 1):1437-9.
262. Pak CY, Sakhaee K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int.* 1986;30(3):422-8.
263. Coe FL, Strauss AL, Tembe V, Le Dun S. Uric acid saturation in calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 1980;17(5):662-8.
264. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR. Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med.* 1966;64(2):229-58.
265. Yu TF. The effect of allopurinol in primary and secondary gout. *Arthritis Rheum.* 1965;8(5):905-6.
266. US National Library of Medicine. About DailyMed. FDA information: allopurinol tablet. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>.
267. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986;256(24):3358-63.
268. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med.* 1996;334(7):445-51.
269. Arellano F, Sacristan JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother.* 1993;27(3):337-43.
270. Perez-Ruiz F, Hernando I, Villar I, Nolla JM. Correction of allopurinol dosing should be based on clearance of creatinine, but not plasma creatinine levels: another insight to allopurinol-related toxicity. *J Clin Rheumatol.* 2005;11(3):129-33.
271. Khanna D, Pandya BJ, D'Souza AO, Meissner BL, Kamalakar R, Harikrishnan V. Incidence of Allopurinol Hypersensitivity Syndrome (AHS) Among Renally Impaired Patients [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl 10:2034.
272. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76(1):47-56.
273. Allopurinol U.S. Prescribing Information Apotex Corp. Weston, FL; 2006.
274. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-9.
275. Stamp L, Gow P, Sharples K, Raill B. The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000;30(5):567-72.
276. Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol.* 2006;33(8):1646-50.
277. Silverberg M, Mallela R, Lesse A, Bonner M, Baer A, Li C. Allopurinol Hypersensitivity Reactions: A Case-Control Study of the Role of Renal Dosing [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2009;60 Suppl 10:1106.
278. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):412-21.
279. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Annals of the rheumatic diseases.* 2001;60(10):981-3.

280. Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, Wu J, Mulford D, Hunt B, et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2004;23(8-9):1111-6.
281. Whelton A BM, MacDonald P, et al. Gout subjects with hyperuricemia and renal impairment treated with febuxostat or allopurinol for 6 months. 2009;20:F-P01115.
282. Lewis DA, Herrington WG. Contraindications to pharmacologic therapies for gout. *Am J Med*. 2011;124(10):e15.
283. de Lannoy IA, Mandin RS, Silverman M. Renal secretion of vinblastine, vincristine and colchicine in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994;268(1):388-95. Epub 1994/01/01.
284. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA. Gouty arthritis in end-stage renal disease: clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis*. 1994;23(3):347-51.
285. Schreiner O, Wandel E, Himmelsbach F, Galle PR, Marker-Hermann E. Reduced secretion of proinflammatory cytokines of monosodium urate crystal-stimulated monocytes in chronic renal failure: an explanation for infrequent gout episodes in chronic renal failure patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(5):644-9.
286. Chandna SM, Farrington K. Residual renal function: considerations on its importance and preservation in dialysis patients. *Semin Dial*. 2004;17(3):196-201.
287. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, Golper TA, Pulliam J, Wolfson M, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis*. 1983;3(3):155-93.
288. New Zealand Rheumatology Association. NZRA consensus statement on the use of colchicine in the treatment of gout. 2005; Disponible en: <http://www.rheumatology.org.nz/colchicine.htm>.
289. Rossi S (editor). *Australian Medicines Handbook 2010* (online). Adelaide: Australian Medicines Handbook Pty Ltd; 2010. Disponible en: <http://www.amh.net.au>.
290. Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT, et al. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):937-43. Epub 2004/03/17.
291. Bismuth C. Biological valuation of extra-corporeal techniques in acute poisoning. *Acta Clin Belg Suppl*. 1990;13:20-8.
292. Knoben J, Anderson P. *Handbook of clinical drug data*. 6th ed. Hamilton, Ill.: Drug Intelligence Publications; 1988.
293. Ben-Chetrit E, Backenroth R, Levy M. Colchicine clearance by high-flux polysulfone dialyzers. *Arthritis Rheum*. 1998;41(4):749-50.
294. Johnson WJ, O'Duffy JD. Chronic gouty nephropathy treated by long-term hemodialysis and allopurinol. *Mayo Clin Proc*. 1979;54(9):618-20.
295. Aasarod K, Wideroe TE, Flakne SC. A comparison of solute clearance and ultrafiltration volume in peritoneal dialysis with total or fractional (50%) intraperitoneal volume exchange with the same dialysate flow rate. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(10):2128-32.
296. Krediet RT, Douma CE, van Olden RW, Ho-dac-Pannekeet MM, Struijk DG. Augmenting solute clearance in peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1998;54(6):2218-25.
297. Miyahira J, Cieza J. Influencia del flujo de dializado en el aclaramiento de Urea, Creatinina y Ácido Úrico en diálisis peritoneal. *Rev méd hered*. 1990;1(2):2-7.
298. Nolph KD, Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during long-dwell exchanges. *J Lab Clin Med*. 1979;93(2):246-56.
299. Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, Plone M, Bommer J, Raggi P, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(1):290-5.
300. Elion GB, Benezra FM, Beardmore TD, Kelley WN. Studies with allopurinol in patients with impaired renal function. *Adv Exp Med Biol*. 1980;122A:263-7.
301. Gores PF, Fryd DS, Sutherland DE, Najarian JS, Simmons RL. Hyperuricemia after renal transplantation. *Am J Surg*. 1988;156(5):397-400.
302. Stamp L, Searle M, O'Donnell J, Chapman P. Gout in solid organ transplantation: a challenging clinical problem. *Drugs*. 2005;65(18):2593-611.

303. Abbott KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, Oglesby RJ, Agodoa LY, Caillard S. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation*. 2005;80(10):1383-91.
304. Baroletti S, Bencivenga GA, Gabardi S. Treating gout in kidney transplant recipients. *Prog Transplant*. 2004;14(2):143-7.
305. Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):974-9.
306. Ruilope LM, Garcia-Puig J. Hyperuricemia and renal function. *Curr Hypertens Rep*. 2001;3(3):197-202.
307. Harris KP, Jenkins D, Walls J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclosporine. A potentially serious adverse interaction. *Transplantation*. 1988;46(4):598-9. Epub 1988/10/01.
308. Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, Fung JJ, Bustami RT, Barr ML, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1111-31.
309. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hooff JP. Single-center experience with tacrolimus versus cyclosporine-Neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int*. 2001;14(6):370-83.
310. Kanbay M, Akcay A, Huddam B, Usluogullari CA, Arat Z, Ozdemir FN, et al. Influence of cyclosporine and tacrolimus on serum uric acid levels in stable kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2005;37(7):3119-20.
311. Shibolet O, Elinav E, Ilan Y, Safadi R, Ashur Y, Eid A, et al. Reduced incidence of hyperuricemia, gout, and renal failure following liver transplantation in comparison to heart transplantation: a long-term follow-up study. *Transplantation*. 2004;77(10):1576-80.
312. Morales JM, Wramner L, Kreis H, Durand D, Campistol JM, Andres A, et al. Sirolimus does not exhibit nephrotoxicity compared to cyclosporine in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2002;2(5):436-42.
313. Speeg KV, Maldonado AL, Liaci J, Muirhead D. Effect of cyclosporine on colchicine secretion by a liver canalicular transporter studied in vivo. *Hepatology*. 1992;15(5):899-903.
314. Speeg KV, Maldonado AL, Liaci J, Muirhead D. Effect of cyclosporine on colchicine secretion by the kidney multidrug transporter studied in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;261(1):50-5.
315. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, Kook KA, Davis MW. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):2226-37.
316. Food and Drug Administration. Guidance for industry: drug interaction studies—study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. Draft guidance. 2006; Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>.
317. Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1990;19(6):329-36.
318. Perez-Ruiz F, Gomez-Ullate P, Amenabar JJ, Zarraga S, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al. Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):603-6.
319. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail*. 2010;3(1):73-81.
320. Zurcher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 1994;9(5):548-51.

321. Chanard J, Toupance O, Lavaud S, Hurault de Ligny B, Bernaud C, Moulin B. Amlodipine reduces cyclosporin-induced hyperuricaemia in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2147-53.
322. Sennesael JJ, Lamote JG, Violet I, Tasse S, Verbeelen DL. Divergent effects of calcium channel and angiotensin converting enzyme blockade on glomerulotubular function in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(5):701-8.
323. Pascual E, Sivera F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(2):122-7.
324. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1:S2.
325. Bandura A. Self-efficacy: toward a unifying theory of behavioral change. *Psychol Rev*. 1977;84(2):191-215.
326. Johnson VD. Promoting behavior change: making healthy choices in wellness and healing choices in illness - use of self-determination theory in nursing practice. *Nurs Clin North Am*. 2007;42(2):229-41, vi.
327. Rollnick S, Miller WR, Butler C. Motivational interviewing in health care : helping patients change behavior. New York: Guilford Press; 2008.
328. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2008;59(1):109-16.
329. Snaith ML. Gout: diet and uric acid revisited. *Lancet*. 2001;358(9281):525.
330. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(7):539-43.
331. Lee SJ, Terkeltaub RA, Kavanaugh A. Recent developments in diet and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):193-8.
332. Choi HK, Curhan G. Beer, liquor, and wine consumption and serum uric acid level: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2004;51(6):1023-9.
333. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336(7639):309-12.
334. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2049-55.
335. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke: the Rotterdam study. *Stroke*. 2006;37(6):1503-7.
336. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1104-10.
337. Tatli E, Aktoz M, Buyuklu M, Altun A. The relationship between coronary artery disease and uric acid levels in young patients with acute myocardial infarction. *Cardiol J*. 2008;15(1):21-5.
338. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):742-8.
339. Fam AG. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol*. 2002;29(7):1350-5.
340. Becker MA, Ruoff GE. What do I need to know about gout? *J Fam Pract*. 2010;59(6 Suppl):S1-8.
341. Dore RK. The gout diagnosis. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 5:S17-21.
342. Burmester G, Lanas A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I, et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(5):818-22.

343. Primatesta P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:103.
344. Roubenoff R, Klag MJ, Mead LA, Liang KY, Seidler AJ, Hochberg MC. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA*. 1991;266(21):3004-7.
345. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041-9.
346. Ruilope LM. Antihypertensives in people with gout or asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ*. 2012;344:d7961.
347. Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, et al. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. *Am Heart J*. 2004;148(4):635-40.
348. Fraile M, García Puig J. Síndrome metabólico, hiperuricemia y gota. *Revista Española de Obesidad*. 2009;7(2):85-90.
349. Bombback AS, Derebail VK, Shoham DA, Anderson CA, Steffen LM, Rosamond WD, et al. Sugar-sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease. *Kidney Int*. 2010;77(7):609-16.
350. Jalal DI, Smits G, Johnson RJ, Chonchol M. Increased fructose associates with elevated blood pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(9):1543-9.
351. Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):165-72.
352. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1093-103.
353. de Lorgeril M, Salen P. Mediterranean diet in secondary prevention of CHD. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2333-7.
354. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14(12A):2274-84.
355. Mediterránea FD. Pirámide de la dieta mediterránea. Disponible en: <http://fdmed.org/piramide-dietamediterranea/>.
356. Williams PT. Relationship of distance run per week to coronary heart disease risk factors in 8283 male runners. The National Runners' Health Study. *Arch Intern Med*. 1997;157(2):191-8.
357. Williams PT. Effects of diet, physical activity and performance, and body weight on incident gout in ostensibly healthy, vigorously active men. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1480-7.
358. Murphy-Bielicki B, Schumacher HR. How does patient education affect gout? *Clin Rheumatol Pract*. 1984;2:77-80.
359. Schumacher HR. Patient education: How can we improve it and evaluate the effects? *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2011;17(5):229-30.
360. Terkeltaub R. The management of gout and hyperuricemia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 5 ed. Philadelphia. 2011. p. 1867-74.
361. Wernick R, Winkler C, Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med*. 1992;152(4):873-6. Epub 1992/04/01.
362. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(5):908-14. .
363. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(8):1056-8.

364. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol*. 2001;28(3):577-80.
365. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321-5.
366. Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2006;12(2):61-5. Epub 2006/04/08.
367. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002;47(4):356-60.
368. Fathallah N, Ben Salem C, Slim R, Kaabia N, Letaief A, Bouraoui K. Fatal allopurinol-induced hypersensitivity syndrome associated with pancreatic abnormalities. *J Clin Rheumatol* . 2010;16(4):170-1.
369. Gutierrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, Miguel-De la Villa F. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia. *BMJ*. 2005;331(7517):623-4.
370. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32.
371. Braden GL, Warzynski MJ, Golightly M, Ballow M. Cell-mediated immunity in allopurinol-induced hypersensitivity. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;70(2):145-51.
372. Rozieres A, Vocanson M, Said BB, Nosbaum A, Nicolas JF. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9(4):305-10.
373. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008;9(11):1617-22. .
374. Stamp L, Dockerty J, Frampton C, Robinson P, Jones P, Taylor W, et al. Allopurinol starting dose as a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome in patients with gout *Ann Rheum Dis* . 2011;70(Suppl3):180.
375. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):231-8.
376. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1957-9.
377. US Food and Drug Administration. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2011; Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm243770.htm>.
378. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(7):711-20.
379. 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;67(7):960-6.
380. Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, MacDonald P, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol*. 2004;31(8):1575-81.
381. Perez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, Calabozo M, Nolla JM. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum*. 2006;55(5):786-90.

382. AEMPS. Alopurinol. Ficha técnica. 2012; Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63480&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
383. Perez-Ruiz F, Urresola A, Gorostiza D, Canteli B. Validation of the measurement of tophi with magnetic resonance imaging as an outcome measure for chronic gout. *Arthritis Rheum* 2011;63(10):S77.
384. Yue TF, Gutman AB. Effect of allopurinol (4-hidroxypyrazolo-(3,4-D) pyrimidine) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout. *Am J Med.* 1964;37:885-98.
385. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(8):623-44.
386. Day RO, Miners JO, Birkett DJ, Whitehead A, Naidoo D, Hayes J, et al. Allopurinol dosage selection: relationships between dose and plasma oxipurinol and urate concentrations and urinary urate excretion. *Br J Clin Pharmacol.* 1988;26(4):423-8.
387. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, et al. Relationship between serum urate and plasma oxypurinol in the management of gout: determination of minimum plasma oxypurinol concentration to achieve a target serum urate level. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(3):392-8.
388. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(9):1044-9.
389. Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, Markel A. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren Fail.* 2008;30(3):327-9.
390. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44.
391. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(2):99-107.
392. Khosravan R, Grabowski BA, Mayer MD, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. The effect of mild and moderate hepatic impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(1):88-102.
393. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(8):821-41.
394. Khosravan R, Kukulka MJ, Wu JT, Joseph-Ridge N, Vernillet L. The effect of age and gender on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. *J Clin Pharmacol.* 2008;48(9):1014-24.
395. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):916-23.
396. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1273-82.
397. Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. *Adv Exp Med Biol.* 1998;431:13-8.
398. Pascual E, Jovani V. A quantitative study of the phagocytosis of urate crystals in the synovial fluid of asymptomatic joints of patients with gout. *Br J Rheumatol.* 1995;34(8):724-6.

399. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases white cell counts in synovial fluid of asymptomatic knees that contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol*. 1992;19(4):600-3.
400. Yu T. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout--a reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum*. 1982;12(2):256-64.
401. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2429-32.
402. Beutler AM, Rull M, Schlesinger N, Baker DG, Hoffman BI, Schumacher HR, Jr. Treatment with allopurinol decreases the number of acute gout attacks despite persistently elevated serum uric acid levels. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5):595.
403. Sundry JS, Becker MA, Baraf HS, Barkhuizen A, Moreland LW, Huang W, et al. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2882-91.
404. Sivera F, Andres M, Pascual M. Serum uric acid drops during acute inflammatory episodes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(Suppl 3):122.
405. Pardo V, Andres M, Caturla JM, Pascual E. Hypouricemia due to high urate renal excretion in septic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37(Suppl 1):0152.
406. Bellamy N, Downie WW, Buchanan WW. Observations on spontaneous improvement in patients with podagra: implications for therapeutic trials of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;24(1):33-6.
407. 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;29(2):331-4.
408. Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis: present state-of-the-art. *Drugs*. 2004;64(21):2399-416. Epub 2004/10/16.
409. Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout--a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(11):1422-31.
410. García de la Torre I. Estudio doble-ciego paralelo, comparativo con tenoxicam vs. placebo en artritis gotosa aguda. *Invest Med Int*. 1987;14(2):92-7.
411. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londono J, Pryhuber KG, et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):598-606.
412. Schumacher HR, Jr., Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*. 2002;324(7352):1488-92.
413. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, Singh R, Nelson M, Hayes JE. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med*. 1995;26(6):682-6.
414. Maccagno A, Di Giorgio E, Romanowicz A. Effectiveness of etodolac ('Lodine') compared with naproxen in patients with acute gout. *Curr Med Res Opin*. 1991;12(7):423-9
415. Bori Segura G, Hernandez Cruz B, Gobbo M, Lanás Arbeloa A, Salazar Paramo M, Teran Estrada L, et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en reumatología: documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2009;5(1):3-12. Epub 2009/02/01..
416. Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD002296.

417. Park SC, Chun HJ, Kang CD, Sul D. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury. *World J Gastroenterol*. 2011;17(42):4647-53.
418. Loza E. AINEs en la práctica clínica: lo que hay que saber. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:88-95.
419. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
420. Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2285-6.
421. Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med*. 2007;49(5):670-7.
422. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD005521.
423. Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008;371(9627):1854-60.
424. Schlesinger N, Schumacher R, Catton M, Maxwell L. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD006190.
425. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust N Z J Med*. 1987;17(3):301-4.
426. Wallace SL, Singer JZ. Review: systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine--guidelines for use. *J Rheumatol*. 1988;15(3):495-9.
427. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*. 2007;57(7):1324-8.
428. Hollister AS, Becker MA, Terkeltaub RA, Waugh A, Lyman S, Flynt A, et al. BCX4208 shows synergistic reductions in serum uric acid in gout patients when combined with allopurinol. *Ann Rheum Dis*. 2011;70 (Suppl 3):183.
429. Fleischmann R, Shen Z, Yeh LT, Kerr B, Polvent E, Suster M, et al. Lesinurad (RDEA594), a novel oral uricosuric agent, in combination with febuxostat shows significant additive urate lowering effects in gout patients with 100% response achieved for all combination dose regimens. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(Suppl 3):188.
430. Yeh LT, Shen Z, Kerr B, Hingorani V, Polvent E, Miner JN, et al. RDEA594, a novel uricosuric agent, shows impressive reductions in serum urate levels as monotherapy and substantial additive activity in combination with febuxostat in normal healthy volunteers. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl3):611.
431. Goldfarb E, Smyth CJ. Effects of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, and sulfipyrazone upon the urinary and serum urate concentrations in eight patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheum*. 1966;9(3):414-23.
432. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Atxotegi J. Uricosuric therapy of hyperuricemia in gout. In: Terkeltaub RA, editor. *Gout & Other Crystal Arthropathies*. 1 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 148-53.
433. AEMPS. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Restricción del uso de benzbromarona (Urinorm®) y suspensión de comercialización de benziodarona (Dilafurane®) y de las asociaciones benzbromarona-alopurinol (Acifugan®, Facilit®). *Actual Farmacol Terap*. 2004;2(1):43.
434. Wurzner G, Gerster JC, Chiolero A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al. Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*. 2001;19(10):1855-60.

435. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(6):572-5.
436. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-41.
437. EMA. Anakinra (kineret). 2012; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000363/WC500042310.pdf.
438. Chen K, Fields T, Mancuso CA, Bass AR, Vasanth L. Anakinra's efficacy is variable in refractory gout: report of ten cases. *Semin Arthritis Rheum* . 2010;40(3):210-4.
439. Moltó A, Ea H-K, Richette P, Bardin T, Lioté F. Efficacy of anakinra for refractory polyarticular gout and acute CPP arthritis *Ann Rheum Dis* . 2011;70(Suppl3):183.
440. EMA. Canakinumab (Ilaris). 2011; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001109/WC500031680.pdf.
441. So A, Alten R, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona A, et al. Canakinumab versus triamcinolone acetonide in the treatment of acute flares in gouty arthritis in patients contraindicated, intolerant or unresponsive to NSAIDs and/or colchicine. *Ann Rheum Dis* . 2011;70(Suppl3):183.
442. Schlesinger N, Schumacher HR, Bardin T, Alten R, Bloch M, Brown JP, et al. Efficacy of canakinumab versus triamcinolone acetonide in acute gouty arthritis patients: results of the B-Relieved II study (response in acute flare and in prevention of episodes of re-flare in gout. *Ann Rheum Dis* . 2011;70(Suppl3):183.
443. EMA. Rilonacept (Arcalyst). 2011; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001047/WC500026510.pdf.
444. Terkeltaub R, Schumacher HR, Curtis C, Patterson N, Evans RR, Wang JK. Evaluation of rilonacept in patients with gouty arthritis experiencing an acute gout attack. . *Arthritis Rheum*. 2010;62(Suppl 10):153.
445. AEMPS. Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas. Nota informativa. 2006; Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-07_AINE.pdf.
446. AEMPS. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIBS y AINE tradicionales. Nota informativa. 2006; Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2006/docs/NI_2006-10_coxibs_AINE.pdf.
447. AEMPS. Prednisona. Ficha técnica. 2002; Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=47863&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
448. Gratton SB, Scalapino KJ, Fye KH. Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation. *Arthritis Rheum*. 2009;61(9):1268-70.
449. McGonagle D, Tan AL, Shankaranarayana S, Madden J, Emery P, McDermott MF. Management of treatment resistant inflammation of acute on chronic tophaceous gout with anakinra. *Ann Rheum Dis* . 2007;66(12):1683-4.
450. Pérez Ruiz F, Atxotegui Sáenz de Buruaga J, López Santamaría R, Herrero Beites AM, de Miguel M, Alonso Ruiz A. Anakinra en dosis bajas es eficaz en la prevención de los episodios agudos de inflamación en pacientes con gota severa. *Reumatol Clin*. 2012;8(Espec Cong):29-176
451. Evans RR, Terkeltaub RA, Schumacher HR, Saag KG, Weinstein SP, Wang J, et al. Efficacy and safety of rilonacept for prevention of gout flares during initiation of urate-lowering therapy *Ann Rheum Dis* . 2011;70(Suppl 3):182.

452. Mitha E, Fouche L, Wang J, Evans RR, Weinstein SP, Schumacher HR. Evaluation of riloncept for prevention of gout flares during initiation of uric acid-lowering therapy: results of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled global trial. *Ann Rheum Dis* . 2011;70(Suppl 3):168.
453. EMA. Rasburicasa (Fasturtec). 2009;Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000331/WC500021499.pdf.
454. Richette P, Briere C, Hoenen-Clavert V, Loeuille D, Bardin T. Rasburicase for tophaceous gout not treatable with allopurinol: an exploratory study. *J Rheumatol*. 2007;34(10):2093-8.
455. FDA. Pegloticasa (Krystexxa). 2010;Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM227568.pdf>.
456. Sherman MR, Saifer MG, Perez-Ruiz F. PEG-uricase in the management of treatment-resistant gout and hyperuricemia. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008;60(1):59-68. Epub 2007/09/11.
457. Becker MA, Baraf HS, Yood RA, Dillon A, Vazquez-Mellado J, Ottery FD, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis* . 2012.
458. Perez-Ruiz F, Sundry J, Krishnan E, Hingorani V, Welp J, Suster M, et al. Efficacy and safety of lesinurad (RDEA594), a novel uricosuric agent, given in combination with allopurinol in allopurinol-refractory gout patients: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2B study. *Ann Rheum Dis* . 2010;69(Suppl 3):609.
459. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. *J Clin Pathol*. 2004;57(7):728-34.
460. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(6):655-65.
461. Perez-Ruiz F, Nolla JM. Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2003;9(4):215-8.
462. Kim KA, Joo HJ, Park JY. Effect of ABCG2 genotypes on the pharmacokinetics of A771726, an active metabolite of prodrug leflunomide, and association of A771726 exposure with serum uric acid level. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(2):129-34.
463. Nakayama A, Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Ikebuchi Y, et al. ABCG2 is a high-capacity urate transporter and its genetic impairment increases serum uric acid levels in humans. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1091-7.
464. Perez-Ruiz F, Naredo E. Imaging modalities and monitoring measures of gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(2):128-33.
465. Bloch C, Hermann G, Yu TF. A radiologic reevaluation of gout: a study of 2,000 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1980;134(4):781-7.
466. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble GD, Doyle A, McQueen FM. Computed tomography measurement of tophus volume: comparison with physical measurement. *Arthritis Rheum*. 2007;57(3):461-5. Epub
467. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(5):816-21.
468. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Aringer M, Weber M, Kainberger F. Impact of sonography in gouty arthritis: comparison with conventional radiography, clinical examination, and laboratory findings. *Eur J Radiol*. 2007;62(3):437-43.
469. Filippucci E, Ciapetti A, Grassi W. [Sonographic monitoring of gout]. *Reumatismo*. 2003;55(3):184-6.

470. Thiele RG, Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int.* 2010;30(4):495-503.