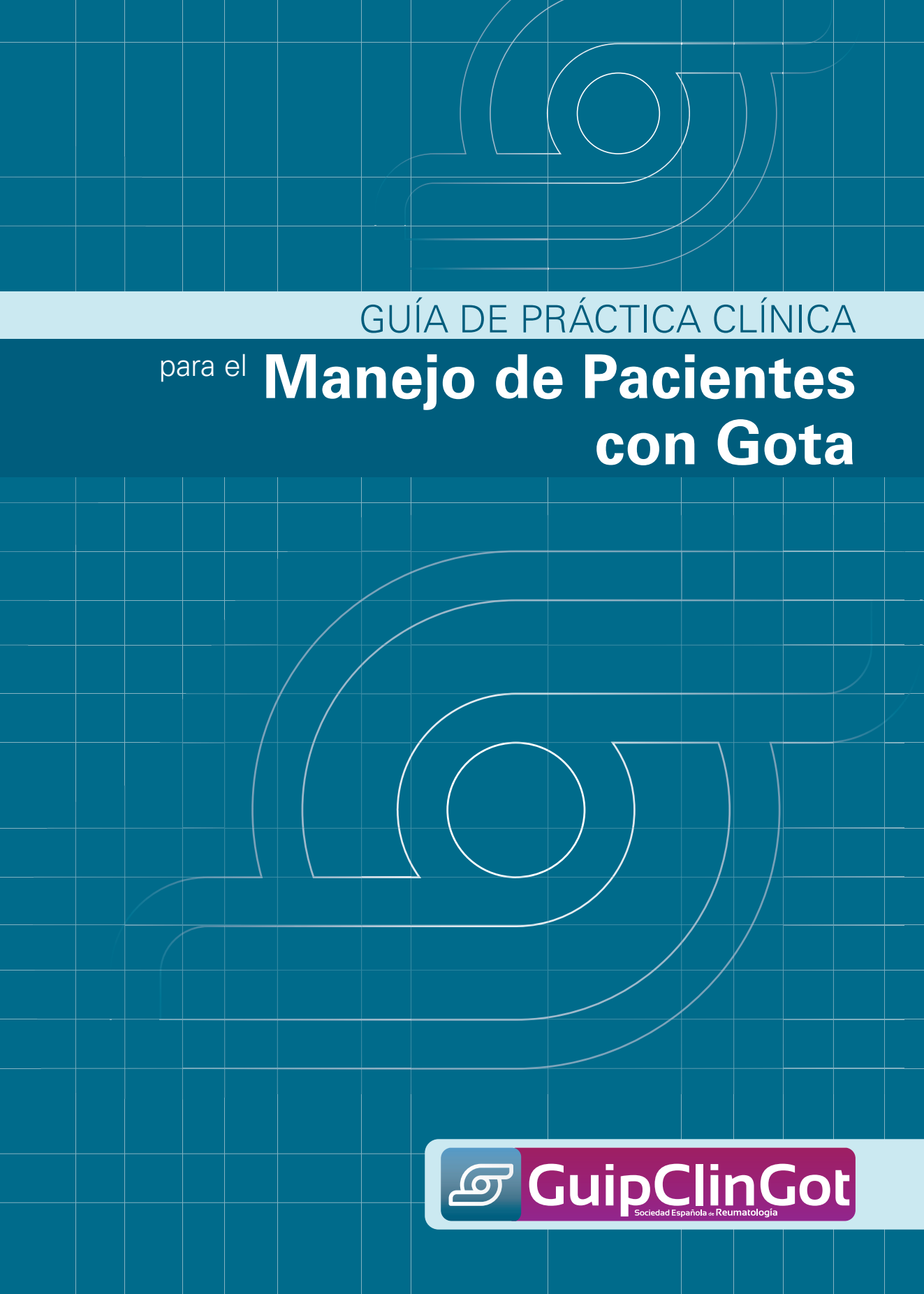




GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

para el **Manejo de Pacientes
con Gota**



GuipClinGot

Sociedad Española de Reumatología

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

para el

Manejo de Pacientes con Gota

Esta Guía de Práctica Clínica constituye una ayuda para la toma de decisiones en la atención sanitaria. No es de obligado cumplimiento ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario.

Edición: 2020

Depósito legal: M-27336-2020

ISBN: 978-84-09-24210-8

Índice

Presentación.....	5
Autoría y colaboraciones	7
Preguntas clínicas de investigación	11
Recomendaciones de la GPC	12
1. Introducción	15
1.1. Epidemiología o magnitud del problema en términos cuantitativos	16
1.2. Manifestaciones clínicas.....	17
2. Alcance y objetivos	19
3. Metodología de elaboración	21
4. Carga de enfermedad ocasionada por la gota en España	27
5. Patogenia.....	35
5.1. Factores de riesgo.....	35
5.2. Clasificación patogénica de hiperuricemia y gota	36
5.3. Historia natural de la enfermedad	38
6. Diagnóstico/clasificación.....	41
6.1. Patrón oro y criterios de clasificación	41
6.2. Diagnóstico de comorbilidades asociadas.....	45
7. Valoración de la gota	47
7.1. Anamnesis.....	47
7.2. Exploración	48
7.3. Prescripciones analíticas.....	49
8. Tratamiento.....	51
8.1. Estrategia terapéutica	51
8.2. Reducción de uricemia.....	51
8.3. Medidas no farmacológicas	52
8.4. Dianas terapéuticas y de prevención a largo plazo	52
8.5. Escalada.....	54
8.6. Tratamiento farmacológico en monoterapia	54
8.7. Tratamiento combinado	65
8.8. Prevención de los ataques de gota	67
8.9. Tratamiento del episodio agudo.....	68
8.10. Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento	69

9. Tratamiento de la gota en situaciones especiales.....	73
9.1. Pacientes con enfermedad renal crónica	73
9.2. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida	83
9.2.1. Influencia del tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular	84
9.3. Trasplante de órgano sólido	92
10. Papel del Equipo de Atención Primaria	95
10.1. Diagnóstico en Atención Primaria	95
10.2. Tratamiento de la gota en Atención Primaria.....	96
10.3. Valoración en Atención Especializada.....	99
11. El papel de enfermería.....	101
12. Consejos generales para el manejo del paciente.....	103
13. Perspectiva del paciente	105
15. Difusión e implementación: propuesta de indicadores.....	121
16. Líneas de investigación futura.....	125
ANEXOS	127
Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación	127
Anexo 2. Información para pacientes	131
Anexo 3. Recomendaciones de la GuipClinGot 2013	178
Anexo 4. Glosario y abreviaturas.....	182
Anexo 5. Declaración de intereses.....	188
Bibliografía	191

Presentación

La Sociedad Española de Reumatología (SER) es una asociación científica sin ánimo de lucro. Ha sido la promotora de esta Guía de Práctica Clínica (GPC) y quien estableció la necesidad de su elaboración, el grupo inicial de investigadores que debían desarrollarla y los tiempos de producción. Determinó también el contrato con los financiadores en los límites que aseguraran la total independencia de los contenidos de la guía.

La Unidad de Investigación (UI) de la SER llevó a cabo la preselección del investigador principal (IP) y de los panelistas según la normativa vigente, desarrolló la metodología a utilizar, y coordinó las reuniones y la elaboración de la GPC, incluidas las revisiones sistemáticas (RS) de la evidencia realizadas dentro del proceso.

La Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Gota tiene el objetivo de proporcionar a los profesionales recomendaciones prácticas basadas en la mejor evidencia científica disponible, para abordar el tratamiento más efectivo y el seguimiento de esta enfermedad.

El contenido de la esta GPC actualiza la evidencia disponible desde la fecha de elaboración de la GuipClinGot anterior, es decir desde principios de 2013 hasta finales de 2019. Según los avances del conocimiento y la aparición de nueva evidencia, está prevista una actualización de la presente guía dentro de 4 años.

Autoría y colaboraciones

Grupo GuipClinGot de trabajo de la GPC para el Manejo de Pacientes con Gota

Coordinación

Coordinación clínica

Fernando Pérez Ruiz. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

Coordinación metodológica

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga. Unidad de Investigación.
Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Expertos elaboradores de las recomendaciones

Mariano Andrés Collado. Médico especialista en Reumatología.
Hospital General Universitario de Alicante-ISABIAL, Alicante.

Enrique Calvo Aranda. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Eugenio De Miguel Mendieta. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.

César Díaz Torne. Médico especialista en Reumatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Gorka García Erauzkin. Médico especialista en Nefrología.
Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

Juan Carlos Hermosa Hernán. Médico de Familia.
CS "Las ciudades", Madrid.

Mercedes Jimenez Palop. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid.

Jose Antonio Narváez García. Médico especialista en Radiología.
Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona.

Fernando Pérez Ruiz. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Cruces. Baracaldo, Vizcaya.

Rocío Segura Ruiz. Supervisora de Enfermería de Reumatología.
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Francisca Sivera Mascaró. Médico especialista en Reumatología.
Hospital General Universitario de Elda, Alicante.

Revisores de la evidencia científica

Miguel Ángel Abad Hernández. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia, Cáceres.

Gloria Candelas Rodríguez. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid.

Sandra Garrote. Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.

Jesús Maese Manzano. Médico especialista en Reumatología. Grupo de Trabajo
de Reumatología Basada en la Evidencia (RBE) de la SER, Madrid.

Ana Ortiz García. Médico especialista en Reumatología. Hospital
Universitario de la Princesa, Madrid.

Nieves Plana Farras. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Francisca Sivera Mascaró. Médico especialista en Reumatología.
Hospital General Universitario de Elda, Alicante.

Representantes de pacientes integrantes del grupo de trabajo

Iván Fernández Alonso. Paciente. Madrid.

Luis Mora Callejas. Paciente. Madrid.

Proceso estrategia de búsqueda bibliográfica y consulta en bases de datos

Mercedes Guerra Rodríguez. Documentalista. Unidad de Investigación.
Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Estimación de la carga de enfermedad

Ricard Gènova Maleras. Demógrafo. Servicio de Informes de Salud y Estudios.
Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad.
Comunidad de Madrid, Madrid.

Colaboraciones

Colaboración metodológica

Noé Brito García. Biólogo. Unidad de Investigación.
Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Consulta a pacientes

Petra Díaz del Campo Fontecha. Socióloga. Unidad de Investigación.
Sociedad Española de Reumatología (SER), Madrid.

Información para pacientes

Enrique Calvo Aranda. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

Alejandro Prada Ojeda. Médico especialista en Reumatología.
Hospital Universitario Torrejón de Ardoz. Torrejón de Ardoz, Madrid.

Revisión externa

Carlos Alberto Montilla Morales. Médico especialista en Reumatología. Hospital
Universitario de Salamanca, Salamanca.

Marina Rull Gabayet. Reumatóloga.
Jefe del departamento de Inmunología y Reumatología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubiran.
CDMX, México.

Nora Janitzia Vázquez Mellado Cervantes. Reumatóloga.
Hospital General de México. CDMX, México.

Agradecimientos

Especial agradecimiento a **Federico Díaz González**, director de la Unidad de Investigación de la SER, por contribuir a preservar la independencia de esta GPC.

Sociedades colaboradoras

Sociedad Española de Reumatología (SER)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)

Sociedad Española de Nefrología (SEN)

Sociedad Española de Radiología Músculo-Esquelética (SERME)

Miembros de estas sociedades han participado en la autoría de la GPC.

Declaración de intereses:

Todos los miembros del Grupo GuipClinGot de trabajo, han realizado la declaración de interés que se presenta en el Anexo 4.

Exposición pública:

Esta guía ha sido sometida a un proceso de Exposición Pública. En la web de la SER: www.ser.es, en el apartado de Investigación y Guías de Práctica Clínica, se encuentra un anexo con la información completa de este proceso.

Financiación:

Esta GPC, promovida por la SER, fue financiada por Grünenthal Pharma y Laboratorios Menarini. La maquetación y posible impresión de las versiones derivadas de ella será financiado, íntegramente, por Laboratorios Menarini. La Fundación Española de Reumatología (FER), entidad empleadora del personal de la Unidad de Investigación (UI) de la SER y coordinadora de los pagos a los panelistas y revisores, ejerció su labor con total independencia. Los financiadores no influyeron de forma directa ni indirecta sobre la selección de los panelistas, la búsqueda ni la interpretación de la evidencia, ni en ninguno de los aspectos de la redacción final de la misma. De esta forma el diseño, análisis e interpretación de los resultados se ha realizado de forma estrictamente independiente a la industria financiadora.

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la GuipClinGot. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Gota. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2020.

Preguntas clínicas de investigación

Tratamiento farmacológico en monoterapia

1. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de los medicamentos hipouricemiantes en monoterapia en el tratamiento de la gota?

Tratamiento combinado

2. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de la gota?

Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento

3. ¿Cuál es la utilidad de las técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes con gota?

Pacientes con enfermedad renal crónica

4. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica (ERC)?

Tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular

5. Los pacientes con gota en tratamiento con medicamentos hipouricemiantes, ¿tienen mayor riesgo de desarrollar morbimortalidad cardiovascular?

Trasplante de órgano sólido

6. ¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y trasplante de órgano sólido?

Recomendaciones de la GPC*

Diana terapéutica

En pacientes con gota grave (tofácea, con ataques frecuentes, artropatía asociada o alta carga de depósitos de urato) se propone buscar una uricemia más alejada del nivel de saturación, al menos inferior a 5 mg/dL, para acelerar la disolución de los cristales **(Recomendación de grado D)**.

Tratamiento farmacológico en monoterapia

En pacientes con gota se recomienda iniciar el tratamiento hipouricemiante con un inhibidor de la xantino-oxidasa en monoterapia **(Recomendación de grado B)**.

El tratamiento farmacológico hipouricemiante debe iniciarse desde dosis bajas escalando, si fuera necesario, de forma progresiva hasta alcanzar las dosis efectivas para conseguir un nivel de uricemia terapéutica* **(Recomendación de grado D)**.

*El nivel de uricemia terapéutico sería al menos <6 mg globalmente o al menos <5 mg/dL en pacientes con gota grave.

Por motivos de eficiencia, se recomienda la prescripción inicial de alopurinol hasta alcanzar objetivo terapéutico o dosis máximas toleradas o aprobadas **(Recomendación de grado B)**.

Puede valorarse la prescripción de febuxostat en primera línea en aquellos pacientes con gota grave, en los que se requiera un objetivo terapéutico de uricemia especialmente bajo, quedando limitada por sus especificaciones en ficha técnica (ver apartado de riesgo cardiovascular, enfermedad renal crónica y trasplante) **(Recomendación de grado √)**.

Lesinurad solo debe prescribirse en combinación con inhibidores de la xantino-oxidasa **(Recomendación de grado A)**.

En pacientes con gota que no respondan al tratamiento, presenten efectos secundarios con los inhibidores de la xantino-oxidasa o patología cardiovascular, la benzbromarona en monoterapia puede ser un tratamiento alternativo **(Recomendación de grado C)**.

En pacientes con gota refractaria o sin otra alternativa terapéutica puede valorarse la prescripción de pegloticasa como medicación extranjera **(Recomendación de grado √)**.

Tratamiento combinado

En pacientes con gota se recomienda emplear combinación de tratamiento con inhibidores de la xantino-oxidasa y uricosúricos cuando no se alcance uricemia diana con monoterapia en las dosis apropiadas o en dosis máximas toleradas **(Recomendación de grado √)**.

Considerando la mayor cantidad de evidencia en cuanto a datos de seguridad, la adición de lesinurad a un inhibidor de la xantino-oxidasa debiera considerarse antes que la combinación con benzbromarona **(Recomendación de grado A)**.

El grupo elaborador considera que no hay ninguna evidencia que apoye en el momento actual la combinación de dos medicamentos con el mismo mecanismo de acción (dos inhibidores de la xantino-oxidasa o dos uricosúricos) **(Recomendación de grado √)**.

* El sistema utilizado para la graduación de las recomendaciones se incluye en el Anexo 1.

Tratamiento del episodio agudo

La elección entre AINE y glucocorticoides en el tratamiento del ataque de gota dependerá de las preferencias y las comorbilidades de los pacientes **(Recomendación de grado √)**.

Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento

Se recomienda la radiografía simple para valorar la presencia de daño articular establecido y el seguimiento de las erosiones óseas **(Recomendación de grado C)**.

Se recomienda la ecografía para valorar la respuesta del depósito de urato, doble contorno y tamaño de tofos, al tratamiento hipouricemiante **(Recomendación de grado C)**.

No hay evidencia para hacer una recomendación sobre el periodo de tiempo que debe transcurrir entre exploraciones **(Recomendación de grado √)**.

No hay evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra sobre la utilización de la tomografía computarizada de doble energía en el seguimiento **(Recomendación de grado √)**.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Se recomienda considerar las mismas dianas terapéuticas de uricemia en pacientes con gota y enfermedad renal crónica que en pacientes con gota sin enfermedad renal crónica **(Recomendación de grado √)**.

Se recomienda considerar un inhibidor de xantino-oxidasa (alopurinol o febuxostat) como primera línea de tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica, con las limitaciones específicas para cada uno reseñadas en su ficha técnica **(Recomendación de grado √)**.

En pacientes con gota y enfermedad renal crónica, la dosificación de alopurinol debe ajustarse a la baja en las dosis iniciales (50 a 100 mg/día en los estratos más bajos de función renal), así como escalarlas de forma lentamente progresiva (incrementos de 50 a 100 mg/día cada mes según estratos de función renal) para acercarse a diana terapéutica y reducir el riesgo de toxicidad **(Recomendación de grado √)**.

Debe evitarse la prescripción de alopurinol en los pacientes en los que se conozca la presencia de alelo HLA-B58 (como trasplante o programa de trasplante)* **(Recomendación de grado C)**.

*La EMA no considera el tipaje sistemático de HLA-B58 previo a la prescripción de alopurinol en raza caucásica; pero parece que en razas asiáticas es coste efectivo.

En pacientes con enfermedad renal crónica y gota la benzobromarona solo debe prescribirse en las condiciones de fallo o evento adverso con un inhibidor de la xantino-oxidasa **(Recomendación de grado √)**.

Lesinurad debe prescribirse en ausencia de enfermedad renal grave, siempre en combinación con un inhibidor de la xantino-oxidasa (alopurinol o febuxostat) y en las condiciones reseñadas en su ficha técnica **(Recomendación de grado A)**.

En pacientes con enfermedad renal grave, no se recomienda el empleo de uricosúricos (benzobromarona y lesinurad), dado que no son eficaces **(Recomendación de grado A)**.

Se recomienda considerar pegloticasa en pacientes con enfermedad renal grave, refractarios o que no toleren otras alternativas terapéuticas* **(Recomendación de grado √)**.

*Medicamento no comercializado en la actualidad en la UE, debe solicitarse autorización para su prescripción como medicación extranjera (BOE 19 junio 2011).

El grupo elaborador no puede formular una recomendación específica sobre el empleo de medicamentos hipouricemiantes en pacientes en diálisis por ausencia de una evidencia mínimamente sólida que la sustente. Puede valorarse remitir a estos pacientes a unidades con suficiente experiencia clínica en su manejo **(Recomendación de grado √)**.

Tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular

En pacientes con gota y evento cardiovascular previo, se recomienda alopurinol como tratamiento de primera línea **(Recomendación de grado A)**.

En aquellos pacientes con gota y evento cardiovascular previo, ante respuesta inadecuada o intolerancia a alopurinol, se recomienda valorar su combinación con lesinurad (si no hay evento vascular en el año previo) o sustitución por benzbromarona en monoterapia. La pegloticasa sería una opción para utilizar como medicación extranjera **(Recomendación de grado √)**.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, sin evento cardiovascular previo, se debe valorar el balance riesgo beneficio si se plantea prescribir febuxostat **(Recomendación de grado √)**.

Trasplante de órgano sólido

El grupo elaborador, ante la ausencia de evidencia suficientemente sólida por carecer de estudios específicamente diseñados, no puede realizar recomendaciones concretas sobre cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con gota y trasplante de órgano sólido **(Recomendación de grado √)**.

El grupo elaborador considera razonable que estos pacientes sean tratados por unidades de especialistas en Nefrología, Hepatología y Reumatología con experiencia específica y relativamente extensa en el tratamiento de forma conjunta de la gota en los pacientes trasplantados **(Recomendación de grado √)**.

El papel de enfermería

Se recomienda incorporar al seguimiento habitual de los pacientes con gota el apoyo de enfermería con formación específica siempre que el entorno asistencial los permita **(Recomendación de grado A)**.

1. Introducción

La gota es la enfermedad producida por los fenómenos auto-inflamatorios, tanto agudos como crónicos, que aparecen en respuesta a la presencia de cristales de urato monosódico monohidratado¹. La inflamación así generada afecta predominantemente a estructuras musculotendinosas con membranas sinoviales, como son las articulaciones, los tendones y las bolsas periarticulares². Si bien se ha descrito depósito en otros muchos tejidos, la piel y el hueso son los más frecuentemente afectados tras las estructuras articulares o periarticulares y un signo de depósito extenso o enfermedad grave³.

Su importancia radica en tres aspectos fundamentales: primero, es frecuente; segundo, es reversible; tercero, tiene tratamientos altamente eficaces. No obstante, los resultados de los tratamientos son subóptimos: la adherencia al tratamiento es baja⁴ y las dianas terapéuticas frecuentemente no se alcanzan⁵, lo que se ha asociado a un aumento de la tasa de mortalidad⁶.

La gota se deriva de la persistencia de niveles elevados de urato en sangre por encima del punto de saturación físico-químico, lo que se conoce como hiperuricemia. La hiperuricemia se asocia a factores de predisposición genética por variantes de los transportadores renales e intestinales de urato, a la presencia de enfermedades congénitas o que inducen hiperuricemia (obesidad, enfermedad renal), o a agentes externos (medicamentos) que provocan hiperuricemia. Si uno de ellos o la combinación de varios de estos factores, conducen al mantenimiento de una situación de hiperuricemia, puede producirse depósito de urato y finalmente gota, al nuclearse, crecer y yuxtaponerse microcristales de urato.

Considerando los factores previamente señalados, y muy especialmente que la hiperuricemia es reversible y por tanto pueden disolverse los depósitos de urato preformados y evitarse la formación de ulteriores depósitos, es de gran importancia que existan recomendaciones y guías para el manejo clínico de la gota, bien nacionales, como la del Colegio Americano de Reumatología (ACR)⁷, bien de grupos multinacionales como la Liga Europea para las Enfermedades Reumáticas (EULAR)⁸ o “*Treat to Target*” (T2T)⁹, sin mencionar las diversas recomendaciones de otras sociedades científicas nacionales, entre ellas la de la SER. Todas ellas comparten ciertos elementos de manejo clínico, pero pueden diferir dados los diferentes entornos metodológicos y de práctica clínica en su interpretación de la evidencia, sus conclusiones e incluso su actitud de intervención terapéutica, como las abstencionistas del Colegio Americano de Médicos (ACP)¹⁰. A ello contribuye las diferentes indicaciones y medicamentos aprobados en los distintos entornos asistenciales. No obstante, tras la publicación de la anterior guía de gota (GuipClinGot 2013, ver anexo 3), se ha demostrado una mejora en el manejo clínico de la gota en cuanto a porcentaje de dianas terapéuticas alcanzadas¹¹.

Es por ello que, desde la SER/FER, que ha mostrado en la última década una especial sensibilidad para con los pacientes con gota en cuanto a financiar auditorías de manejo como GEMA/GEMA2 y Guías como GUIPCLINGOT, creemos que conviene actualizar en todos los sentidos la Guía SER publicada en 2013. Se ha tenido especialmente en cuenta el papel fundamental de la vigilancia de la adherencia a los protocolos de tratamiento, que puede ser vehiculizada por profesionales de la enfermería, los nuevos medicamentos aprobados, especialmente los financiados por el sistema nacional de salud y las actualizaciones en las fichas técnicas de los mismos, especialmente en cuanto al tratamiento en pacientes con antecedentes de eventos o riesgo cardiovascular elevado.

GUIPCLINGOT 2020 ha tratado, con los medios a nuestro alcance y un grupo multidisciplinar de expertos seleccionados por sus méritos académicos, investigadores y clínicos –que incluye a especialistas en medicina de familia y comunitaria, radiología, nefrología y reumatología, enfermería y pacientes– profundizar en aquellos elementos de la Guía previa de 2013 que habían quedado más desactualizados, con una nueva metodología y realizando nuevas revisiones sistemáticas. También se han incluido algoritmos de diagnóstico y tratamiento que esperamos sean aplicables en la práctica clínica de cualquier grupo antes reseñado.

La Guía de gota es un instrumento que esperamos sea de utilidad a distintos grupos de sanitarios implicados en la evaluación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinar de esta enfermedad.

W. Shakespeare escribió que el amor y la gota no tenían cura; ésta ahora puede tenerla.

1.1. Epidemiología o magnitud del problema en términos cuantitativos

La gota es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente. Su prevalencia e incidencia dependen de la metodología empleada, variando su prevalencia en la población adulta en Francia entre el 0,8 % de casos comprobados y el 3,7 % de los autorreferidos¹². Globalmente podemos considerar que el rango de prevalencia está entre el 1 % y el 7 % y su rango de incidencia entre el 0,5 y el 3,0 por 1.000 personas-año¹³. En España, la prevalencia en población mayor de 20 años se estima en el 2,4 % según datos recientes de EPISER¹⁴. No incluimos en estos datos los países con alto componente genético, como razas polinesias o asiáticas.

La prevalencia afecta con mayor frecuencia en estratos etarios más altos¹³, así como a poblaciones más frágiles, como en pacientes con enfermedad renal crónica¹⁵ o el trasplante de órgano sólido¹⁶. Además, los pacientes muestran una alta prevalencia

de factores mayores de riesgo vascular¹⁷. El manejo de la gota en estas poblaciones ha sido especialmente considerado en la nueva guía.

1.2. Manifestaciones clínicas

La gota es el paradigma de artritis aguda: de rápida aparición, con muy intenso dolor y extrema limitación funcional. No obstante, las manifestaciones clínicas de presentaciones no típicas, la evolución a formas graves poliarticulares de distribución simétrica y la alta prevalencia de hiperuricemia en la población adulta², sobre todo en estratos etarios más altos, hace imprescindible una actualización sobre la utilidad, factibilidad y eficiencia de los distintos medios de diagnóstico.

Debemos tener en cuenta que la historia natural de la gota no tratada, o insuficientemente controlada, muestra una tendencia a inducir daño estructural anatómico articular, con secuelas funcionales irreversibles³, que a su vez limitan la calidad de vida percibida y se asocian a un aumento del riesgo de mortalidad prematura¹⁸. Ambos extremos son, a toda vista, no deseables en el ejercicio de la asistencia sanitaria en este siglo XXI, tanto más en una enfermedad considerada “curable”¹⁹.

2. Alcance y objetivos

Alcance

Esta guía se centra en la atención de personas adultas afectadas por gota. Pretende ofrecer a sus usuarios orientación sobre la sistemática idónea de las intervenciones terapéuticas disponibles para esta enfermedad, así como los principios generales sobre su diagnóstico y monitorización.

Esta guía aborda los aspectos relacionados con el tratamiento de la enfermedad, incluyendo las diferentes alternativas terapéuticas, e incluye también aspectos generales referidos a diagnóstico, evaluación y colaboración con otras especialidades (nefrólogos, radiólogos y médicos de familia).

Objetivos de la Guía

Objetivo principal

Ofrecer recomendaciones a los reumatólogos, y a otros profesionales de la salud implicados en la atención al paciente con gota, sobre las intervenciones terapéuticas disponibles para el manejo clínico de pacientes adultos con gota, basadas en la mejor evidencia científica. En aquellas situaciones en las que no se disponga de suficiente evidencia o con suficiente calidad, se realizarán recomendaciones basadas en el consenso de los miembros del grupo de trabajo.

Objetivos específicos

- Incrementar las habilidades clínicas de los profesionales sanitarios implicados en la atención de personas con gota, para mejorar la calidad asistencial.
- Reducir la variabilidad de la práctica clínica en el tratamiento de esta patología.
- Evaluar la eficacia, seguridad, eficiencia y coste efectividad de las diferentes propuestas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.
- Resumir la evidencia científica para incrementar el conocimiento de todos los profesionales participantes en el proceso de atención, esperando mejorar así la calidad de vida de sus pacientes.
- Mejorar el abordaje clínico de la gota con recomendaciones orientadas a una rápida instauración del tratamiento para reducir la discapacidad y morbilidad de la enfermedad.

- Fomentar la colaboración entre los profesionales de las distintas especialidades, implicados en el tratamiento de los pacientes con gota.
- Elaborar un material informativo general para las personas afectadas por gota y sus familiares y cuidadores, que les permita conocer mejor el proceso y los elementos que inciden en el curso de la enfermedad.

Usuarios a los que va dirigida la guía

Buscando la asistencia integral de los pacientes, además de los reumatólogos la guía también va dirigida a otros profesionales sanitarios que pueden estar implicados en el cuidado de pacientes con gota y que trabajan en el ámbito de Atención Especializada y de Atención Primaria: cardiología, nefrología, urología, enfermería, medicina de familia y todo aquel especialista que participe en la atención de estos pacientes. Se dirige también a todos los pacientes y familiares que acuden a sus consultas. Para estos últimos se trata de una herramienta que les permitirá conocer las estrategias y posibilidades terapéuticas que tienen esta enfermedad, de tal forma que puedan evitarse pautas de tratamiento no avaladas por la evidencia científica o por la sólida opinión consensuada de expertos.

3. Metodología de elaboración

En el desarrollo de la GPC para el manejo de pacientes con Gota se han seguido una serie de pasos que se describen a continuación:

Creación del grupo elaborador de la guía (GEG)

Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar que integra a profesionales implicados en la asistencia sanitaria, técnicos de la Unidad de Investigación (UI) de la SER y representantes de pacientes. Todos los participantes se relacionan en el apartado de autoría y colaboraciones. A continuación, se describe su composición.

- **Coordinación:** un especialista en reumatología, como investigador principal (IP) y una especialista en metodología, técnico de la UI de la SER, se encargaron de la coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos de la GPC y del apoyo al grupo elaborador.
- **Grupo de expertos:** formado por especialistas en reumatología, nefrología, radiología, medicina de familia y enfermería especializada y que fueron elegidos en convocatoria pública o a través del contacto con las distintas Sociedades Científicas implicadas. Como miembros de un panel de expertos, se encargaron de la elaboración de las recomendaciones de la GPC.
- **Grupo de revisores de la evidencia científica:** varios reumatólogos, pertenecientes al grupo de trabajo de revisores de la SER y metodólogos de la UI de la SER, se encargaron de revisar sistemáticamente la evidencia científica disponible y elaborar la información que sirve de base para que el grupo de expertos formule las recomendaciones.
- **Pacientes:** además de los profesionales clínicos, se ha contado con la participación de dos pacientes dentro del propio grupo elaborador, desde las primeras fases de trabajo.

Se estableció un cronograma de trabajo donde quedaron recogidas las distintas fases de la guía y los plazos de ejecución.

Delimitación del alcance y objetivos

El tiempo transcurrido y la nueva evidencia disponible han justificado la actualización de la anterior guía de gota (GuipClinGot 2013, ver anexo 3). La delimitación del nuevo alcance y objetivos se realizó de forma consensuada en base a la experiencia clínica e información de los profesionales sanitarios participantes.

Formulación de las preguntas clínicas

Después de concretar el alcance y los objetivos de la guía, los miembros del GEG definieron las preguntas clínicas que esta debía contestar. Primero se preparó un listado de preguntas clínicas de forma genérica. Después se seleccionaron aquellas que podían responder a los objetivos de la guía y se reformularon de forma específica siguiendo el formato Paciente, Intervención, Comparación y Outcome o variable de resultado (PICO). También se utilizó el formato SPICE (Setting, Perspective, Intervention, Comparison, Evaluation). para identificar evidencia cualitativa que permitiera ofrecer información desde la “perspectiva de los pacientes”.

Búsqueda bibliográfica, evaluación y síntesis de la evidencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline (a través de Pubmed), Embase (Elsevier), Cochrane Library (Wiley Online Library), Cinhal (EBS-COhost). Se seleccionaron estas bases por ser algunas de las principales fuentes de información biomédica y disponer de su acceso. Se combinaron términos en lenguaje libre y controlado siguiendo el Tesauro de cada base de datos (Mesh, Emtree, Decs), con el fin de equilibrar la sensibilidad y especificidad de las búsquedas. No hubo límite temporal. Las primeras búsquedas se cerraron con fechas de finales de octubre de 2018. Posteriormente se hizo una actualización de la búsqueda con fecha de finales de noviembre de 2019. En todos los casos las búsquedas se ciñeron a estudios en humanos y a los idiomas español, inglés y francés.

Inicialmente, todas las estrategias de búsqueda se prepararon para recuperar solo estudios primarios de las bases de datos señaladas; pero cuando los resultados obtenidos con este planteamiento fueron escasos o poco significativos, se complementó con una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los documentos más relevantes seleccionados en la revisión. También se ha incorporado bibliografía propuesta por los investigadores y revisores a los que se ha consultado.

Para la gestión de las referencias encontradas se ha utilizado el gestor bibliográfico EndNote x7. La estrategia de búsqueda para las distintas bases de datos está detallada en un anexo metodológico de la página de la SER. También ahí pueden consultarse el número de las referencias identificadas y seleccionadas.

Para el capítulo de “Perspectiva del paciente”, se realizó una revisión sistemática de estudios científicos sobre la experiencia de los pacientes con Gota. Se utilizó el formato de pregunta SPICE y además de las fuentes anteriormente citadas, se consultó la base de datos PsycInfo. Las búsquedas se cerraron con fecha de finales de abril de 2019.

Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron los estudios que presentaban las características definidas a continuación:

- **Población de estudio:** personas adultas diagnosticadas de Gota.
- **Intervención:** pruebas de imagen para el diagnóstico, medicamentos hipouricemiantes en monoterapia o en combinación, técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes, tratamiento en situaciones especiales como enfermedad renal crónica o trasplante de órgano sólido o ante el riesgo de morbilidad cardiovascular.
- **Variables de resultado:** sensibilidad, especificidad y coeficientes de probabilidad de las pruebas diagnósticas; reducción de tofos y de ataques; disminución de ácido úrico o de urato en sangre; intolerancia y/o toxicidad; riesgo/evento/morbi-mortalidad cardiovascular; supervivencia del paciente y supervivencia del injerto en caso de trasplante; mejoría de la función renal o diferencias en tasa “muerte renal”, diálisis/trasplante; mejoría de la actividad de la enfermedad, la capacidad funcional y calidad de vida, medidas por parámetros de *patient report outcomes* (PROs); niveles de fármaco; infección, supervivencia; mortalidad; recurrencia; adherencia; satisfacción y capacidad de automanejo.
- **Diseño de estudios:** metaanálisis, RS de ECA, ECA, otros estudios observacionales si no hay ECA (cohortes, casos control), descriptivos u observacionales (series de caso e informes de caso).

Criterios de exclusión

Estudios con población infantil, adolescentes o embarazadas. Estudios que no se ajusten a los componentes de la pregunta PICO ya sea por la muestra de pacientes, la intervención, el comparador, el desenlace (Outcome) o el diseño de estudio. Se excluyeron abstract, posters, revisiones narrativas, cartas y cualquier tipo de estudio no publicado.

Evaluación de la calidad de los estudios

La selección de estudios relevantes se realizó mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión definidos anteriormente. Mediante las plantillas de lectura crítica del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) y la plataforma para fichas de lectura crítica de Osteba²⁰, se llevó a cabo una lectura crítica de los estudios y se evaluó su validez interna y externa. De aquellos que fueron selecciona-

dos se extrajeron en unas tablas de evidencia los datos más importantes, referidos a la metodología, resultados y calidad. Para evaluar el nivel de evidencia se utilizó la modificación de los niveles de evidencia del SIGN²¹.

Formulación de recomendaciones

Una vez finalizada la lectura crítica se procedió a la formulación de recomendaciones. Esta formulación se ha basado en la “evaluación formal” o “juicio razonado”, resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas²¹. Se tuvo en cuenta también, la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. La graduación de la fuerza de las recomendaciones se ha realizado con el sistema modificado de SIGN²¹. Las recomendaciones controvertidas o con ausencia de evidencia se han resuelto por consenso en una reunión del grupo elaborador.

Elaboración de la información para pacientes

Además de la actualización de la nueva evidencia existente sobre tratamiento de gota, entre las tareas asumidas en esta GPC, destaca la incorporación de la perspectiva de los pacientes.

Primero, se afrontó la labor de obtener información sobre la visión que los pacientes con gota tienen de su enfermedad. Mediante investigación cualitativa, y utilizando la técnica de grupo de discusión, varias personas con gota participaron voluntariamente para contar sus experiencias y preocupaciones.

Después, con un guion elaborado por los coordinadores de la guía y basado en las recomendaciones de la guía completa y la información cualitativa, se consensuó el modelo de la versión para pacientes. Esta información se ha elaborado en un lenguaje y formato de estilo adaptado a los destinatarios a los que va dirigido y recoge los aspectos de la enfermedad que mayor utilidad pueden tener para ellos. Para la elaboración de la información dirigida al paciente se formó un subgrupo de trabajo específico que incluía a algunos profesionales y a los pacientes del grupo elaborador de la guía.

Revisión externa y edición del documento final de la Guía

Finalizadas las fases anteriores se elaboró un borrador avanzado de la GPC, que el grupo de trabajo revisó. Se analizó cada apartado de la guía y se propuso, desde un enfoque integral, las modificaciones necesarias.

Posteriormente se llevó a cabo una revisión externa de la guía con profesionales seleccionados por su conocimiento sobre la patología abordada y la metodología en la elaboración de guías. El objetivo final era aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones.

Exposición pública

El borrador de la versión completa de esta GPC fue sometido a un proceso de Exposición Pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (industria farmacéutica, otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes). Para ello estuvo disponible durante un periodo de 15 días en la página web de la SER, junto con un formulario de recogida de alegaciones, con objeto de recoger la valoración y su argumentación científica de la metodología o las recomendaciones de la GPC. La información completa de este proceso se encuentra en un anexo en la página web de la SER: www.ser.es, en el apartado de Investigación y Guías de Práctica Clínica.

Sociedades científicas

Las sociedades científicas implicadas en el desarrollo de esta guía, representadas por miembros del grupo elaborador, son la Sociedad Española de Reumatología (SER), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Radiología Músculo-Esquelética (SERME).

Cómo usar la GPC

Esta GPC está organizada en capítulos. Los capítulos referidos a preguntas PICO presentan el enunciado de la pregunta, una tabla con el resumen de la evidencia y la evaluación de la calidad global de los estudios incluidos, otro recuadro con el enunciado de las recomendaciones y la graduación de su fuerza, una breve introducción a la pregunta, el volumen de la evidencia y su consistencia, aplicabilidad y relevancia en nuestro contexto.

4. Carga de enfermedad ocasionada por la gota en España

Los indicadores de carga de enfermedad. El Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad

En países con alta esperanza de vida y una transición demográfica y epidemiológica muy avanzadas, como la española, las tradicionales medidas de mortalidad se muestran insuficientes para reflejar adecuadamente el estado de salud de la población. Buena parte de la mejora de la supervivencia se consigue intercambiando mortalidad evitada por una mayor prevalencia de personas con discapacidad y mala salud. Más años de vida no significan siempre mejor calidad de vida y menor prevalencia de enfermedad. Por esta razón, los indicadores que aúnan ambas consecuencias, mortales y no mortales, se encuentran en mejor situación para describir el verdadero impacto de los problemas de salud a nivel poblacional. Esto es especialmente relevante en aquellas patologías que, por sus características, apenas generan fallecimientos, pero pueden tener efectos no mortales muy extendidos en la población y/o muy graves para una parte de ella, como es el caso de las enfermedades reumatológicas.

Los estudios de Carga de Enfermedad tratan justamente de recoger y sintetizar esta doble consecuencia de las enfermedades y lesiones. Tienen como objetivo estimar y resumir en un indicador único el impacto no sólo mortal (como hacen los indicadores de mortalidad) sino también discapacitante y generador de mala salud de las distintas patologías y accidentes. Esto permite replantear y valorar adecuadamente las consecuencias que en la salud de las poblaciones producen aquellas enfermedades y trastornos que, al no aparecer en las estadísticas como causa básica de defunción, carecen de visibilidad en los habituales indicadores de salud basados en la mortalidad. Diversas publicaciones permiten adentrarse en la idea global de lo que suponen los estudios de Carga de Enfermedad ²²⁻²⁵.

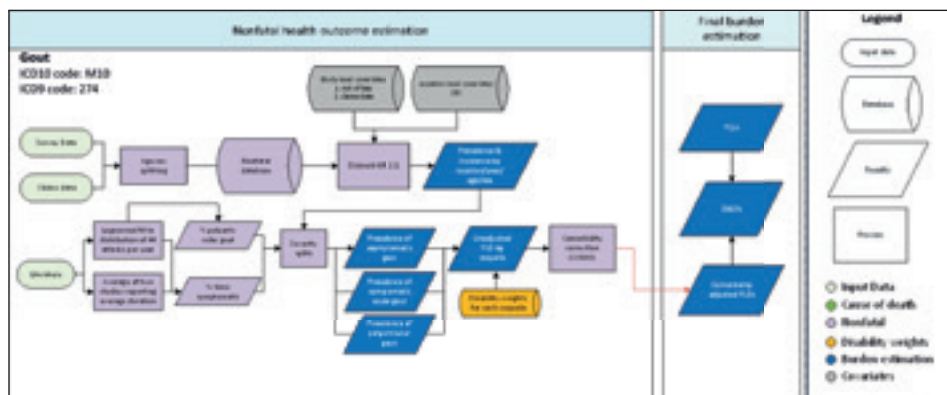
El indicador propio de los estudios de carga de enfermedad son los llamados Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) –conocidos como DALYs en inglés, por *Disability Adjusted Life Years*–. Los AVAD son el agregado del componente que mide la mortalidad prematura (los Años de Vida Perdidos, o AVP) y del componente que mide las pérdidas de salud (los Años Vividos con Discapacidad y mala salud o AVD). Ambos se calculan para cada edad, sexo y causa de enfermedad o muerte.

La información sobre la Carga de Enfermedad por gota y el conjunto de las enfermedades reumatológicas estimada para España presentada en este documento procede de la nueva versión del Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad con fecha de referencia en el año 2017 (GBD2017), recientemente publicada en *The*

*Lancet*** (noviembre de 2018), donde se puede consultar la metodología empleada y los resultados completos²⁶⁻³¹. Este estudio presenta también datos retrospectivos desde 1990, que han sido igualmente utilizados en este apartado.

Para alcanzar sus resultados, el Estudio Mundial de Carga Global de Enfermedad recoge toda la información demográfica y epidemiológica disponible, para cada país, con el fin de obtener la mejor imagen posible del impacto de cada enfermedad en la población. Utiliza los registros nacionales de mortalidad de todos los países que disponen de él, sean o no exhaustivos, y otras fuentes de información de la mortalidad cuando aquellos no existen (por ejemplo, autopsias verbales). Para la información sobre las consecuencias no mortales de las enfermedades y lesiones, utiliza fuentes de registros (de atención primaria, de atención hospitalaria y de registros poblacionales u hospitalarios de enfermedades específicas) y también información de las encuestas nacionales de salud, de discapacidades, y de las llamadas encuestas demográficas y de salud llevadas a cabo en países sin registros fiables. Se procesa también la evidencia sobre incidencia, prevalencia, estadios, gravedad y secuelas recogida en la literatura científica sobre cada enfermedad y lesión. En esta ingente labor participan miles de profesionales y expertos de todo el mundo.

El procedimiento de estimación de la carga de enfermedad se refleja en el siguiente gráfico de flujos:



** Para la estimación de la carga de enfermedad por gota para el conjunto de la población mundial, el GBD 2017 ha utilizado más de una centena de fuentes de información, entre registros, encuestas y literatura científica. Estas fuentes se pueden consultar en el siguiente enlace: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017/data-input-sources?components=5&causes=632>.

Los resultados completos del GBD2017 pueden consultarse y descargarse desde el portal del *Institute of Health Metrics and Evaluation* (IHME): <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>

Carga de Enfermedad por gota en España

Las Enfermedades reumatológicas (capítulo XIII de la CIE10) constituyen un importante problema de salud en la población mundial. De acuerdo con el GBD2017^{28,29} suponen actualmente un 5,5 por ciento del total de la Carga Global de Enfermedad, con más de 138 millones de AVAD en el conjunto de la población mundial. En Europa Occidental y España, este peso es proporcionalmente aún mucho mayor, aproximadamente el doble, puesto que los 13,6 millones de AVAD estimados para la primera suponen un 11,5 por ciento del total de su carga de enfermedad, y los 1,27 millones de AVAD estimados para la segunda suman un 10,9 por ciento de toda la carga de enfermedad de la población española en el año 2017 y más de un 20 por ciento del total de AVD. Las tasas de AVAD (por cien mil personas) por estas causas son algo más altas en el conjunto de Europa Occidental que en España, y en ambas muy superiores a las del total de la población mundial (tabla 1).

Tabla 1. Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud por todas las causas, enfermedades reumatológicas y por gota en el Mundo, Europa Occidental y en España. Número, proporción y tasa. Año 2017

AVAD	Total mundial	Europa Occ	España
Todas las causas	2.499.292.056	118.322.529	11.701.353
Enf Osteomioarticulares	138.723,945	13.556.409	1.273.881
Gota	1.284,953	155.170	17.589
AVAD %	Total mundial	Europa Occ	España
Todas las causas	100,00 %	100,00 %	100,00 %
Enf Osteomioarticulares	5,55 %	11,46 %	10,89 %
Gota sobre todas las causas	0,05 %	0,13 %	0,15 %
Gota sobre Enf osteomioart.	0,93 %	1,14 %	1,38 %
AVADTASA	Total mundial	Europa Occ	España
Todas las causas	32.711,3	27328,1	25.224,3
Enf Osteomioarticulares	1.815,6	3.131,0	2.746,1
Gota	16,8	35,8	37,9
(tasas de AVAD por 100.000 personas)			

Fuente: elaboración propia a partir de los datos del GBD2017.

La gota es una subcategoría diferenciada dentro de la categoría de Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo (denominadas en el GBD2017 como “Desórdenes Musculoesqueléticos”), que pertenece al gran grupo

de las Enfermedades No transmisibles. En la clasificación de enfermedades del GBD2017 la subcategoría gota engloba el código M10 de la CIE10 y el código 274 de la CIE9.

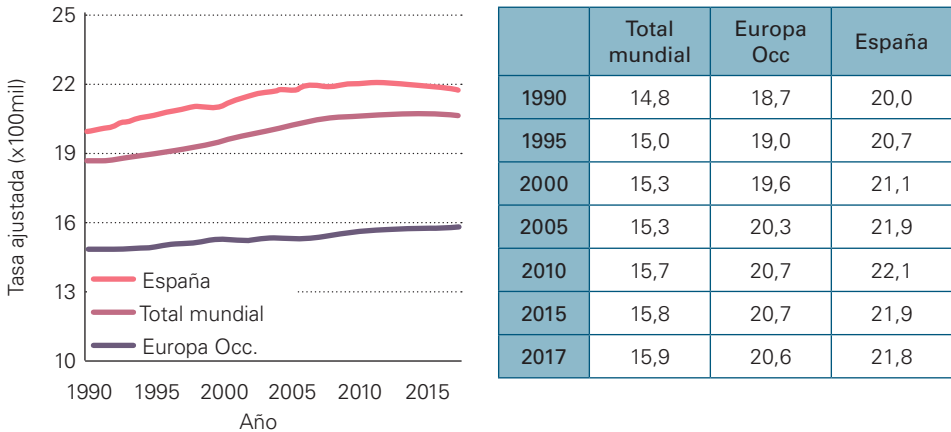
La gota es una patología con presencia virtualmente nula en las estadísticas de mortalidad. En España, por ejemplo, los casos en los que la gota se refiere como causa básica de defunción son extraordinariamente escasos (p. ej., 6 muertes en 2016, último año disponible del Instituto Nacional de Estadística, 3 hombres y 3 mujeres, todos ellos entre 70 y 89 años de edad). Por ello, en el GBD2017 toda la estimación del impacto de la gota en la salud de la población se concentra en las consecuencias no mortales, por lo que los AVAD coinciden con los AVD.

La gota tiene un impacto en la salud de la población española algo mayor al que se estima para la europea occidental, y tres veces más alta que para la mundial: con 17.589 AVAD en el año 2017, supone el 0,15 por ciento de toda la carga de enfermedad de España (por 0,13 en Europa Occidental y 0,05 en el total mundial) y un 1,4 por ciento del total de la carga de las Enfermedades musculoesqueléticas en España (1,1 en Europa Occidental y 0,9 por ciento en el total mundial) (tabla 1).

Los AVAD suelen expresarse en términos de valores absolutos, medidos en años de vida. Sin embargo, para las comparaciones entre poblaciones o a lo largo del tiempo es conveniente relativizar el indicador, ponderándolo tanto en función del tamaño de la población (tasas brutas) como, sobre todo, ajustándolo por la distribución por edad y sexo, para evitar el efecto de confusión que genera el diferente grado de envejecimiento de las distintas poblaciones, envejecimiento que, como se sabe, afecta directamente a la medida del impacto de las distintas enfermedades y causas de muerte. Esto se consigue con las llamadas tasas estandarizadas o ajustadas.

Las tasas ajustadas de carga de enfermedad por gota son mayores en España (21,8 por cien mil en el año 2017) que en Europa Occidental (20,6) y el total mundial (15,9). Su evolución a lo largo del tiempo ha sido en España ascendente hasta 2011 y levemente descendente desde entonces. Para el conjunto de la población mundial el aumento de las tasas ha sido ininterrumpido en estos casi treinta años de observación (Gráfico 1).

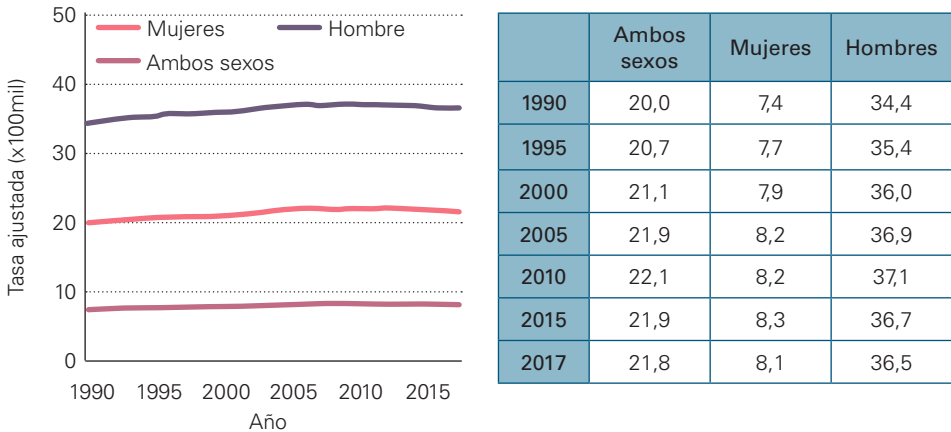
Gráfico 1. Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud por gota en el Mundo, Europa Occidental y España. Evolución 1990-2017. Tasas ajustadas (por 100 mil)



Fuente: elaboración propia a partir de los datos del GBD2017.

Por sexo, las tasas ajustadas de AVAD por gota son, en España, entre cuatro y cinco veces mayores en hombres que en mujeres a lo largo de todo el periodo 1990-2017 (36,5 por cien mil en los primeros, frente a 8,1 en las segundas, para el año 2017). En los dos sexos la evolución temporal del indicador ha sido semejante, con el patrón señalado anteriormente para la tendencia de ambos sexos reunidos (gráfico 2).

Gráfico 2. Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud por gota en España, por sexo. Evolución 1990-2017. Tasas ajustadas (por 100 mil)



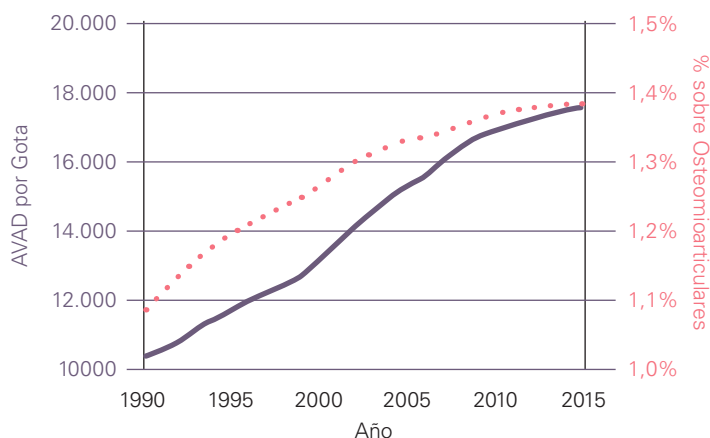
Fuente: elaboración propia a partir de los datos del GBD2017.

Las enfermedades osteomioarticulares tienen una presencia muy distinta en función de los componentes en que se divide su carga de enfermedad: solo un 0,2 por ciento del total de AVP en España en el año 2017 (un 0,4 en 1990) se deben a estas enfermedades, porque generan pocas muertes y, en general, estas ocurren a edades

avanzadas, por lo que el indicador de mortalidad prematura tiene poco peso relativo. En cambio, más de uno de cada cinco años vividos en España en mala salud o discapacidad (AVD) en 2017, el 20,8 por ciento, son producidos por enfermedades osteomioarticulares, lo que supone un impacto enorme en la (mala) salud de la población española.

En el caso de la gota, toda la carga de enfermedad se debe a la mala salud y discapacidad (AVD) que genera, pues carece de efecto mortal (AVP) en la población. El número de AVAD por gota no ha dejado de aumentar desde 1990 (10.353 AVAD) hasta la actualidad (17.589 AVAD en 2017). La gota muestra además un peso relativo creciente a lo largo del tiempo dentro del conjunto de carga de enfermedad por enfermedades osteomioarticulares en España (el 1,09 por ciento del total de AVAD en el año 1990, el 1,38 en el 2016) (gráfico 3).

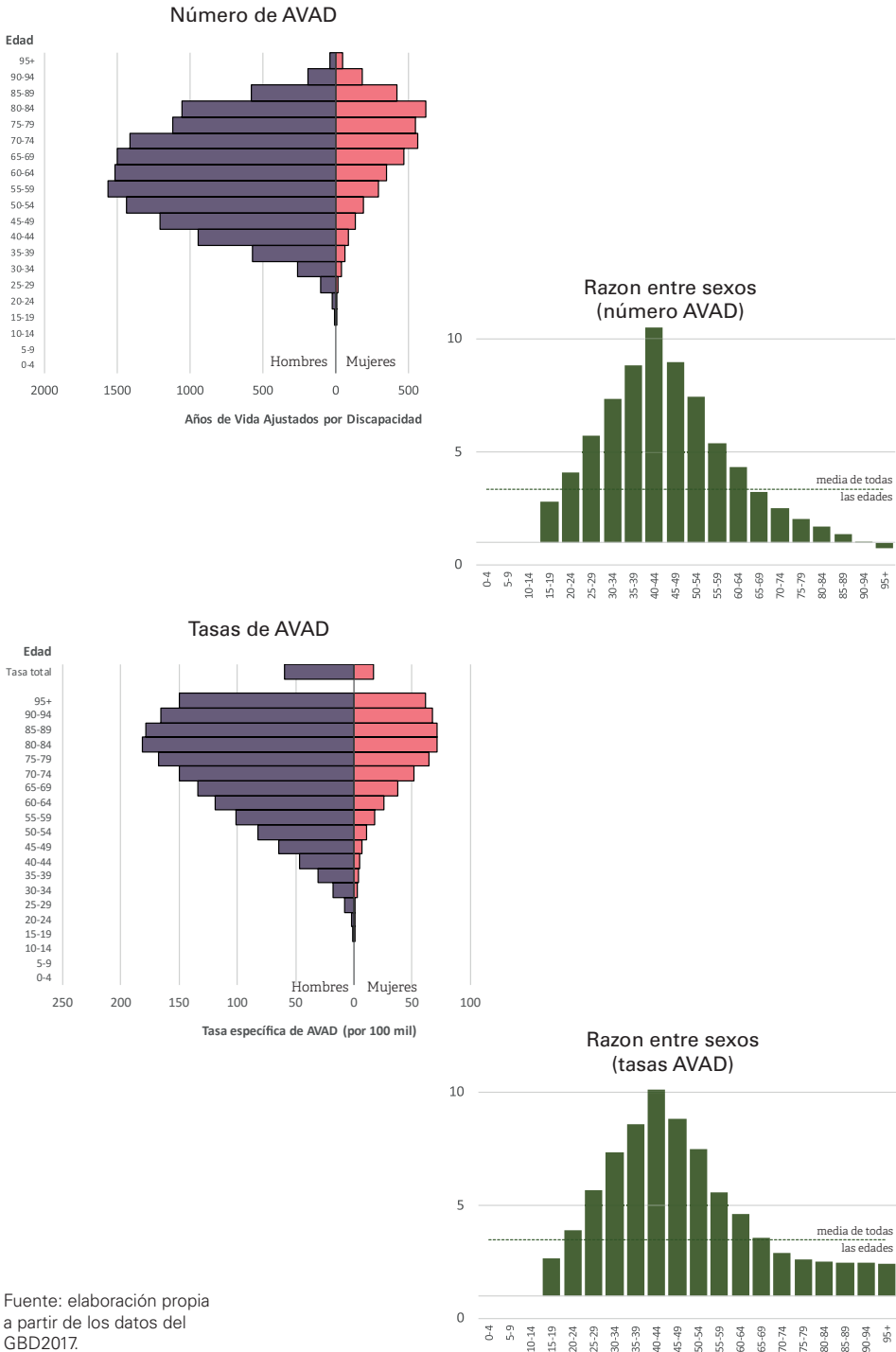
Gráfico 3. Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud por gota en España, por sexo. Evolución 1990-2017. Número de AVAD y proporción sobre AVAD por Enf. Osteomioarticulares



Fuente: elaboración propia a partir de los datos del GBD2017.

La carga de enfermedad por gota se distribuye de manera muy desigual en función del sexo y la edad. A cualquier edad el número de AVAD es mayor en hombres que en mujeres, hasta tres veces y media más para el conjunto de todas las edades. La razón entre sexos llega a ser de diez veces mayor en hombres que en mujeres entre los 40 y los 44 años. Las edades con mayor número de AVAD por gota se encuentran en el tramo de 45-74 años en los hombres y entre 70 y 84 en las mujeres. La edad modal se encuentra en el grupo de edad 55-59 en los primeros y el 80-84 en las segundas. Si se ajustan las cifras por el montante de población de cada grupo de edad y sexo, las tasas específicas por edad y sexo resultantes muestran cómo la sobrecarga en los varones se mantiene en magnitudes semejantes, pero la edad modal se desplaza en los hombres a los 80-84 años, igualándose con la de las mujeres.

Gráfico 4. Carga de enfermedad por gota. AVAD por sexo y grupos de edad. España. Año 2017. Número, tasas (por 100 mil) y razón entre sexos



En conclusión, la carga de enfermedad por gota es, en España, más importante que en la población europea y la mundial, y con una evolución creciente en los últimos decenios tanto del número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) como de las tasas. Su presencia es mucho mayor en hombres que en mujeres. El impacto de la gota sobre la salud de la población española se concentra en sus efectos no mortales, pues no hay apenas casos en los que conste esta patología como causa básica de la defunción.

5. Patogenia

5.1. Factores de riesgo

La gota se define por el depósito local de cristales de urato monosódico (UMS). Las dos características que predisponen a la formación de estos cristales son la hiperuricemia mantenida y características tisulares locales que pueden favorecer la nucleación o el crecimiento de los cristales. Excepto raros síndromes monogénicos, la gota es una enfermedad multifactorial, ocasionada por la confluencia de diversos factores de riesgo (FR)³². La mayoría de FR identificados para la gota se asocian a un aumento de riesgo de presentar hiperuricemia, siendo escasos los estudios que investigan factores locales, ninguno de ellos de relevancia clínica actualmente.

Tanto FR genéticos como ambientales son de relevancia en la gota. Estudios en gemelos sugieren una heredabilidad (porcentaje de variación del fenotipo que se explica por variantes genéticas heredadas) de la uricemia del 45-73 %, aunque no existen datos en gota. Utilizando técnicas de GWAS, la heredabilidad de la gota en europeos se ha estimado en 27-41 %³³. Existen raros síndromes monogénicos como el síndrome de Lesch-Nyhan –ocasionado por la deficiencia de la hipoxantina-guanina fosfo-ribosil transferasa– o la nefropatía hiperuricémica juvenil familiar –ocasionado por la mutación de genes de *UMOD* (uromodulina)–. Sin embargo, en su mayoría, el riesgo genético se confiere por genes que codifican transportadores involucrados en el aclaramiento renal o intestinal del urato (*SLC22A12* – *URAT1*, *SLC2A9* – *GLUT9*, *ABCG2*)³³.

La gota es más frecuente en hombres, aumentando la prevalencia con la edad. Sin embargo, en mujeres la prevalencia se eleva de manera rápida tras la menopausia. Esta diferencia probablemente se relaciona con la capacidad uricosúrica de los estrógenos³⁴. Comorbilidades como el aumento del índice de masa corporal, la hipertensión o la insuficiencia cardíaca se han asociado a un aumento de riesgo de padecer gota. Sin embargo, los estudios no clarifican si la relación es causal o si son factores de confusión y relaciones indirectas. La enfermedad renal crónica se relaciona con la hiperuricemia y con la gota; por cada disminución en el filtrado glomerular estimado de 30 ml/min/1,73 m³, la prevalencia de gota se multiplica por 2-3³⁵. Otras enfermedades como la psoriasis y la anemia falciforme también se asocian a un mayor riesgo de presentar gota, presumiblemente por el aumento del recambio celular.

La dieta y el consumo de alcohol son factores de riesgo para la aparición de gota³². Sin embargo, la fuerza de la mayoría de asociaciones es limitada, con riesgos relativos menores a 3, o con asociación solamente aparente en la comparación de los

quintiles extremos. Una dieta rica en purinas, sea rica en carne roja o en marisco, aumenta ligeramente el riesgo de presentar gota. El alcohol tiene una relación dosis dependiente con la aparición de gota³⁶; el aumento es especialmente marcado con la cerveza, que además de alcohol también contiene guanosina, una purina. Refrescos azucarados y la ingesta de fructosa también se han relacionado con el riesgo de gota incidente³⁷. Al contrario, la ingesta de café, de productos lácteos, cereza y vitamina C parecen protectores, disminuyendo el riesgo de gota³⁸.

Algunos medicamentos también se han asociado a la aparición de gota: diuréticos, otros medicamentos antihipertensivos (beta-bloqueantes, IECA, ARA2 excepto losartán), ciclosporina, tacrolimus. Inversamente, los calcio-antagonistas y el losartán tienen propiedades levemente uricosúricas.

Tabla 2. Factores de riesgo de la gota

Factores de riesgo	
Genéticos	SLC22A12 (URAT1) SLC2A9 (GLUT9) ABCG2
Sociodemográficos	
Edad	
Sexo	Varón
Lugar de residencia	Ámbito urbano
Hábitos de vida	
Dieta	Dieta rica en purinas Alcohol (especialmente cerveza)
Ambientales	Exposición al plomo
Medicamentos	Diuréticos Ciclosporina, tacrolimus (trasplante)

5.2. Clasificación patogénica de hiperuricemia y gota

Para el depósito de cristales de UMS se precisa de una hiperuricemia mantenida. En condiciones fisiológicas, concentraciones de urato mayores a 6,8 mg/dL proporcionan una solución sobresaturada y permiten la génesis de cristales de UMS. La hiperuricemia resulta de un desequilibrio entre la producción y la eliminación del urato. Existen, por tanto, dos potenciales mecanismos para la hiperuricemia: el aumento de la producción de urato o la disminución de su eliminación (tabla 3).

El urato es el producto final de la vía del catabolismo de las purinas. Los mecanismos regulatorios de la sobreproducción no se han identificado a excepción de algunos cuadros monogénicos relacionados con la deficiencia de la enzima hipoxantina-guanosin fosfo-ribosil transferasa, el aumento de la degradación de nucleótidos purínicos o el aumento en la degradación de adenosín trifosfato (ATP).

A diferencia de otros mamíferos, el hombre y algunos grandes monos no disponen de uricasa para la eliminación del urato, lo que impide la degradación del urato en alantoína, una molécula más hidrosoluble y de fácil eliminación. La eliminación del urato ocurre por vía renal en aproximadamente dos terceras partes y por vía extra-renal en una tercera parte, fundamentalmente a nivel de las heces.

En el riñón, el urato sufre procesos de reabsorción y secreción en el túbulo proximal, excretándose finalmente menos del 10 % del urato filtrado en los glomérulos. Se han identificado numerosos transportadores de urato en el túbulo proximal renal. De estos, el URAT1 (*SLC22A12*) y el GLUT9 (*SLC2A9*) juegan un papel primordial en la reabsorción de urato, mientras que el ABCG2 y los OAT1, OAT2 y OAT3 –en la membrana apical y basolateral respectivamente– son relevantes para su secreción³³. Parte de la variación de los niveles de urato sérico entre individuos es debida a variantes en los transportadores de urato.

La eliminación en las heces se realiza fundamentalmente a través de secreción del urato a la luz intestinal. El transportador ABCG2 juega un papel clave en la secreción intestinal³⁹. Su disfunción ocasiona una disminución del urato secretado en el intestino, mientras que sobrecarga la excreción renal del urato⁴⁰. Algunas variantes del gen del transportador ABCG2 se asocian a una pobre respuesta al alopurinol en varias cohortes independientes⁴¹.

Aunque en la mayoría de pacientes gotosos no se detecta ninguna causa de la enfermedad (gota idiopática), numerosos medicamentos y comorbilidades pueden provocar alteraciones del urato y desencadenar el proceso patológico (gota secundaria, tabla 4). Los déficits enzimáticos son extremadamente infrecuentes y generan una gota precoz con manifestaciones sistémicas añadidas. La detección de causas reversibles –como medicamentos– es de especial relevancia puesto que puede modificar el manejo del paciente.

Tabla 3: Mecanismos patogénicos de hiperuricemia

Aumento en la producción de urato

Disminución en la excreción de urato

Disminución de la excreción renal

Disminución de la excreción extra-renal (fundamentalmente intestinal)

Tabla 4. Causas secundarias de hiperuricemia y gota

Aumento producción de urato	Dieta rica en purinas
	Aumento del catabolismo del ATP (por ejemplo, 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 fosforibosil-pirofosfato 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 eliminación de urato	Enfermedad renal crónica
	Depleción de volumen extracelular, deshidratación
	Acidosis
	Fármacos (por ejemplo, tiacidas, diuréticos de asa, 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)

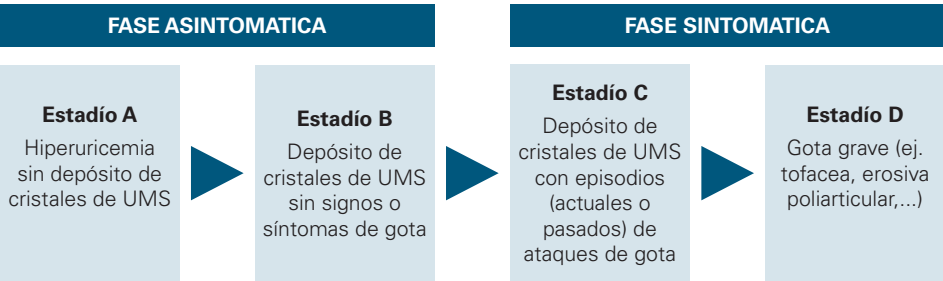
5.3. Historia natural de la enfermedad

Para que un paciente desarrolle gota, es necesario que presente una hiperuricemia mantenida previa. Sin embargo, no todos los individuos con hiperuricemia desarrollarán gota, existiendo una relación directa entre la concentración y la probabilidad de gota incidente. Estimaciones recientes basadas en un análisis de casi 19.000 pacientes, sugieren que el 9 % de pacientes con urato sérico 7-8 mg/dL desarrollará gota a los 15 años, frente al 49 % de aquellos con urato superior a 10 mg/dL⁴². Aunque todavía está por esclarecer, probablemente existen factores locales que favorecen o dificultan el depósito local de cristal en pacientes hiperuricémicos.

Estudios con ecografía o TC de doble energía sugieren que el 15-35 % de los pacientes con hiperuricemia mantenida presentan depósitos de cristales de UMS pese a no haber padecido ningún episodio agudo de gota⁴³. No existen datos actuales sobre la historia natural de estos pacientes con depósito de cristales asintomáticos clínica, aunque es probable que la mayoría acaben desarrollando episodios inflamatorios con el tiempo (figura 5).

La manifestación clínica típica de la gota son los episodios recurrentes de monoartritis aguda de corta duración (días o semanas). Estos episodios inflamatorios vienen separados por periodos asintomáticos intercríticos, de mayor o menor duración. A medida que avanza la gota, los periodos intercríticos tienden a acortarse, aumentando la frecuencia de los episodios inflamatorios. Los cristales de UMS pueden agruparse para formar conglomerados organizados de cristales rodeados por una reacción inflamatoria local, conocidos como tofos⁴⁴. De manera ocasional, los tofos pueden ser manifestaciones iniciales de la enfermedad, pero con mayor frecuencia aparecen en pacientes con gota evolucionada. Los tofos pueden condicionar la aparición de daño articular y periarticular en forma de erosiones óseas⁴⁵.

Figura 5. Historia natural de la gota (adaptado de Dalbeth N *et al.*)⁴⁶



6. Diagnóstico/clasificación

6.1. Patrón oro y criterios de clasificación

El patrón oro reconocido históricamente y que se mantiene en los últimos criterios de clasificación ACR/EULAR de gota es la identificación de cristales de urato en líquido sinovial o tofos. En los casos en los que estos no se puedan obtener es cuando se puede utilizar los criterios clínicos incluyendo la imagen para una mejor clasificación e identificación de los pacientes con gota^{47, 48}. No obstante, en los últimos años se ha abierto un debate sobre la precisión de las técnicas de imagen en el diagnóstico de gota. En este sentido es de interés un artículo reciente que estudia la precisión de la tomografía computarizada de doble energía (TCDE) y la aspiración de líquido sinovial para identificar cristales en pacientes con sospecha de artritis gotosa; sus resultados muestran que los rendimientos diagnósticos de la aspiración de líquido sinovial y de la TDCE fueron similares, con una sensibilidad del 58 % y una especificidad del 100 % y 94 %, respectivamente. La combinación de ambas modalidades (al menos una de ellas positiva) dio como resultado una mayor sensibilidad del 85 % y la misma especificidad (94 %)⁴⁹. Es decir, la alta especificidad de la identificación de cristales por microscopia óptica sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico; si bien en la práctica clínica podemos y debemos ayudarnos de todas las técnicas de las que dispongamos.

Seguridad de la artrocentesis

El estudio SUGAR evaluó la seguridad de las técnicas empleadas para diagnóstico, sin acontecimientos adversos en ecografía y con escaso número asociada a la artrocentesis; en el único caso de artritis infecciosa asociado a artrocentesis, la infección era un proceso concomitante y no secundario⁵⁰.

Limitaciones de los criterios de clasificación como criterios diagnósticos

Aunque los criterios de clasificación son utilizados con frecuencia en la práctica clínica como criterios diagnósticos, hay que conocer las limitaciones inherentes a emplearlos con tal fin. Los criterios de clasificación se han establecido para seleccionar pacientes que van a ser incluidos en ensayos clínicos o en estudios epidemiológicos y, por tanto, son criterios donde se busca certeza y homogeneidad que agrupen muestras poblacionales comparables entre diversos estudios. Los criterios diagnósticos, por otro lado, serían aquellos que permiten establecer un diagnóstico preciso en pacientes individuales, y con ese fin utilizan todos los datos diagnósticos disponibles que permitan el diagnóstico del paciente, no sólo los incluidos en los criterios de clasifi-

cación, sino todos los factores posibles que nos ayuden al diagnóstico o que puedan producir confusión con otras patologías. En general los pacientes que cumplen criterios de clasificación pueden ser diagnosticados de esa enfermedad con una especificidad alta, de modo que frecuentemente dichos criterios son la base para confirmar el diagnóstico de sospecha. Lo contrario no siempre es cierto: algunos pacientes que no llegan a cumplir criterios pueden ser también diagnosticados usando datos adicionales a los incluidos en los criterios de clasificación.

En las últimas décadas se han desarrollado múltiples criterios de clasificación de gota (Ver tabla 6). En la actualidad se recomienda el uso de los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2015⁴⁷ que empleó datos del estudio SUGAR, específicamente diseñado y realizado para obtener unos nuevos criterios de clasificación. La recomendación del uso de estos criterios se basa en múltiples enfoques que contribuyen a su solidez: a) presentan la mejor sensibilidad y especificidad de todos los que se muestran en la tabla 6; b) están recomendados por ACR y EULAR lo que los dota de una base de consenso y representación que garantiza el que se utilicen procedimientos estandarizados comunes; c) la población en la que se basaron estos criterios abarcaba todo el espectro clínico de la enfermedad en cuanto a manifestaciones y clínicas tiempo de evolución, a diferencia de otros estudios que presentaban sesgos de población; d) el diagnóstico se realizó utilizando la definición de caso como patrón oro; e) estos criterios incluyen tanto manifestaciones clínicas, como criterios de laboratorio y por primera vez técnicas de imagen como la ecografía o la TCDE, f) finalmente, como puede verse en la tabla 7, cada uno de los signos, síntomas o hallazgos de laboratorio o imagen ponderan de una forma diferenciada y cuantificada en la puntuación final que valida el cumplimiento de los criterios de clasificación. Como limitación hay que señalar que son criterios de clasificación, no criterios diagnósticos, aunque muestran una elevada sensibilidad y especificidad respecto al diagnóstico de certeza.

Tabla 6. Validez de diversos criterios de clasificación de gota

Criterios	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad
ACR/EULAR 2015 ⁵¹	0,95	0,92	0,89
ACR/EULAR 2015 (clínico sólo) ⁵¹	0,89	0,85	0,78
ACR 1977 ⁵²	0,83	1,00*	0,51*
Roma ⁵³	0,95	0,97	0,78*
Roma (clínico) ⁵³		0,77*	0,78*
New York ⁵⁴	0,83	1,00*	0,78*
New York (clínico) ⁵⁴		0,79*	0,78*
México ⁵⁵	0,84	1,00*	0,44*

Criterios	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad
México (clínico) ⁵⁵		0,95	0,44*
Holanda ⁵⁶	0,87	0,95	0,59*

Nota: Cada estudio utiliza una población de referencia distinta y pueden no ser directamente comparables

Clinico (sin líquido sinovial, microscopio o imagen).

*p<0,05 vs. criterios ACR/EULAR

Tabla 7. Criterios de Clasificación ACR/EULAR 2015 (≥ 8 puntos)^{47,51}

Criterios	Categorías	Puntuación
Paso 1: Criterio de entrada (necesario)	Al menos 1 episodio de hinchazón, dolor o sensibilidad en una articulación periférica o bursa	
Paso 2: Criterio suficiente (si se cumple, se puede clasificar como gota sin necesitar paso 3)	Presencia de cristales de UMS en una articulación, bursa sintomática o tofo	
Paso 3: Criterio (que se utilizará si no se cumple el criterio suficiente, paso 2)		
Clínica		
Patrón de afectación de la articular o bursa durante episodios sintomáticos	Tobillo o tarso (como parte de un episodio monoarticular u oligoarticular sin afectación de la primera articulación metatarsofalángica)	1
	Afectación de la primera articulación metatarsofalángica (episodio monoarticular u oligoarticular)	2
Características de los episodios sintomáticos		
- Eritema sobre la articulación afectada (informada por el paciente u observada por un médico) - Dolor intenso al tocar o presionar la articulación afectada - Gran dificultad para caminar o incapacidad para usar la articulación afectada	Una característica	1
	Dos características	2
	Tres características	3
Curso temporal del episodio(s), alguna vez	Un episodio típico	1
Presencia (alguna vez) de ≥ 2 , independientemente del tratamiento antiinflamatorio:	Episodios típicos recurrentes	2
- Tiempo de dolor máximo < 24 h - Resolución de síntomas en ≤ 14 días - Resolución completa entre episodios sintomáticos		

Evidencia clínica de tofos Drenaje o aspecto de tiza por debajo de la piel de nódulos subcutáneos, a menudo con vascularización suprayacente, ubicada en lugares típicos: articulaciones, orejas, bursa de olécranon, almohadillas de los dedos, tendones (p. ej., Aquiles)	Presentes	4
Laboratorio		
• Urato sérico: medido por el método de la uricasa. (Lo ideal sería valorar sin que el paciente esté recibiendo tratamiento hipouricemiante >4 semanas desde el comienzo de un episodio (es decir, durante el período intercrítico). Se debe puntuar el valor más alto independientemente del tiempo • Análisis de líquido sinovial de alguna articulación o bursa sintomática (alguna vez) debe ser evaluada por un observador capacitado	• <4 mg/dL (<0,24 mmol/L)	-4
	• 6 – <8 mg/dL (0,36 – <0,48 mmol/L)	2
	• 8 – <10 mg/dL (0,48 – <0,60 mmol/L)	3
	• ≥10 mg/dL (≥0,60 mmol/L)	4
	• Urato monosódico negativo	-2
Imagen		
• Evidencia de depósitos de urato en una articulación o bolsa sintomática (alguna vez): ultrasonido (signo de doble contorno) o DECT • Pruebas RX convencional de al menos una erosión característica de gota en las manos y / o los pies	Presente (cualquiera de las dos modalidades)	4
	Presente	4

Está disponible la actualización de las recomendaciones EULAR 2018 para el diagnóstico de gota⁴⁸. Estas recomendaciones señalan tres pasos para el diagnóstico de gota. El primer paso se basa en la identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o aspirados de tofo; si no es factible, el segundo paso se basa en un diagnóstico clínico (basado en la presencia de hiperuricemia y las características clínicas asociadas de gota); finalmente el último paso recomienda la utilización de imágenes, particularmente ecografía o TCDE, para buscar evidencia de depósitos de cristales de UMS. Como limitaciones cabe señalar que esta actualización de las recomendaciones diagnósticas está basada en opiniones de experto y no difieren sustancialmente de las propuestas en los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2015; simplemente secuencian el orden a seguir para realizar la clasificación diagnóstica.

Recomendaciones EULAR sobre comorbilidad

En la actualización de las recomendaciones EULAR para el diagnóstico y tratamiento de gota se subraya la importancia de investigar la presencia de comorbilidades asociadas a la gota incluyendo la obesidad, la enfermedad renal crónica insuficiencia renal, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la diabetes y la dislipemia. También se enfatiza, por su importancia en el tratamiento, que además de la búsqueda de comorbilidades se investigue la presencia de factores de riesgo como el de las medicaciones reductoras de la uricemia (diuréticos, dosis bajas de aspirina, ciclosporina, tacrolimus, etc.) o el consumo de alcohol (especialmente cerveza), alimentos ricos en purinas y bebidas azucaradas.

Microscopía vs. Ecografía

El estudio de Ogdie A *et al.*⁵⁷ presenta especial interés por analizar de forma desagregada las distintas lesiones elementales ecográficas en pacientes con diagnóstico de certeza de gota (microscopía). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo para la presencia una cualquiera de las lesiones elementales exploradas fueron 76,9 %, 84,3 %, 83,3 % y 78,2 %, respectivamente, para doble contorno, tofo, punteados hiperecoicos sinoviales “tipo tormenta de nieve”. Es decir, la ecografía es una técnica válida para ser utilizada en el diagnóstico de la gota con una sensibilidad, una especificidad y unos valores predictivos suficientes para su aplicación en la práctica clínica.

En el estudio de Ogdie, la sensibilidad fue mayor entre los sujetos con una duración de la enfermedad de ≥ 2 años y en pacientes con sospecha de tofos subcutáneos en la exploración clínica. Cuando se analizaban los datos de pacientes con gota según el tiempo de evolución, definiendo gota temprana en los que tenían una evolución de menos de dos años, la identificación ecográfica de depósitos de cristales de urato monosódico tenía alta especificidad y alto VPP, aunque la sensibilidad era algo más baja para la gota de menor tiempo de evolución⁵⁷.

También la TCDE muestra una validez suficiente para apoyar el diagnóstico de gota sin evidencia de cristales como se ha comentado anteriormente, pero hoy en día no es una técnica disponible en nuestros hospitales.

6.2. Diagnóstico de comorbilidades asociadas

La gota, se asocia con la presencia de múltiples comorbilidades y presenta un incremento de riesgo independiente de muerte prematura. Se ha demostrado que las frecuencias de obesidad, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, diabetes

tipo 2, dislipidemias, enfermedades cardíacas (incluyendo enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular), accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica están aumentadas en la gota. Por lo tanto, la detección y el cuidado de estas comorbilidades, así como de los factores de riesgo cardiovascular, son de suma importancia en pacientes con gota. Las comorbilidades, especialmente la insuficiencia renal crónica, y los medicamentos recetados para su tratamiento, también afectan el manejo de la gota.

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 (IC) al 95 % de 2,19 a 2,81³⁶. 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 gota⁵⁸⁻⁶⁰. 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 casos⁵⁹. La gota es más frecuente en obesos⁶¹⁻⁶³, y hasta el 54 % de los pacientes con gota son obesos⁵⁹. 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 hiperuricemia⁶²⁻⁶⁷. Del mismo modo, existen numerosos estudios que también apoyan la asociación entre enfermedad cardiovascular y gota, incluso con mortalidad⁶⁸⁻⁷⁴. Además, hasta un 15 % de los pacientes con gota presentan diabetes y hasta un 37 % hiperglucemia en algún momento⁵⁹. 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 %.

7. Valoración de la gota

La valoración del paciente con gota incluye una evaluación clínica exhaustiva de la actividad y la carga de la enfermedad y una adecuada atención a las posibles etiologías de la hiperuricemia, potencialmente modificables, derivadas de las comorbilidades y los medicamentos específicos que elevan el urato sérico⁷.

7.1. Anamnesis

La investigación de los factores de riesgo cardiovascular y de hiperuricemia, es recomendada en las actuales guías de práctica clínica de gota, por su implicación en la evolución de la enfermedad⁴⁸. Su detección y posible modificación, puede beneficiar el curso de la enfermedad. Estos factores han sido comentados en otra parte de esta guía (ver 5.1 y 6.2)

La valoración específica del paciente con gota se realiza por medio de la anamnesis, recogiendo los síntomas característicos del episodio agudo. La referencia por el paciente del episodio con una puntuación de la intensidad del dolor superior a 7, en una escala analógica visual (EVA) de 1 a 10, y la presencia de inflamación aguda articular, son los criterios clínicos que han mostrado validez para la definición de episodio agudo de gota en los estudios⁷⁵. Otros datos que caracterizan al episodio agudo, como es la rápida instauración en menos de 24 horas, a menudo nocturna, su resolución antes de 15 días y el uso específico de medicamentos como colchicina o terapia reductora de urato (TRU), también han demostrado validez en la investigación de la gota en estudios epidemiológicos¹².

El interrogatorio dirigido al paciente de gota recoge:

Tiempo desde el primer ataque agudo. Al inicio la presentación de los episodios de gota es esporádica, una o dos veces al año y con el transcurso de la enfermedad se presentan con más frecuencia y duración. Se considera que el periodo medio entre el primer ataque y la aparición de signos de cronicidad como los tofos, puede ser de hasta 10 años⁷⁶.

Número de episodios que el paciente tiene al año. Con el transcurso del tiempo, los episodios, van incrementándose en intensidad y en frecuencia hasta desarrollar una artritis crónica establecida. El número de episodios de artritis por año está en relación directa con la gravedad y carga del depósito urato y es una de las principales variables de desenlace utilizada en los ensayos clínicos.

Número de articulaciones afectadas en cada episodio, es decir si el ataque de gota es mono, oligo o poliarticular, lo que va a definir también la gravedad de la enfermedad.

La **localización** de la afectación articular, podría dar la clave diagnóstica ya que inicialmente en el 50 % de los casos se produce un episodio de podagra en la primera metatarsofalángica (MTF), que es el síntoma más específico de la gota. En el transcurso del tiempo se puede afectar esta articulación hasta en un 90 % de los pacientes.

La localización inicial se produce en las articulaciones de pies y tobillos, en estadios más avanzados se afectan también rodillas, manos y codos, aunque no hay que olvidar que el episodio de gota puede situarse en cualquier articulación, especialmente si está dañada por traumatismos, artrosis u otros procesos que deterioren los tejidos articulares.

7.2. Exploración

En la exploración física general se recogen los factores de riesgo cardiovascular: índice de masa corporal, TA, enfermedad vascular periférica, de acuerdo con la exploración habitual.

En la exploración del aparato locomotor, el dato más específico es la presencia de tofos, generalmente nódulos firmes peri articulares o subcutáneos, particularmente sobre la 1ª MTF, tendón de Aquiles, peroneos, el hélix de la oreja y en la bolsa olecraniana, pero podrían situarse en cualquier localización con tejido conectivo. Su número y tamaño indican el estado de gravedad. Es importante su cuantificación. Se han descrito varios métodos de medida del tofo, que muestran sensibilidad al cambio. En la práctica habitual el simple recuento de los tofos o la fotografía digital, seguidos evolutivamente, son de sencilla realización⁷⁷.

La artritis crónica con sinovitis y deformidades se da en paciente con gota grave y evolucionada. En estadios avanzados la localización suele afectar tanto a extremidades inferiores como superiores, pero es especialmente característica las deformidades de la 1ª MTF y los tarsos.

De especial interés es la investigación de la gota en mujeres, que afecta con más frecuencia a manos con proceso degenerativo, lo que a veces ocasiona malinterpretación de los tofos como nódulos de Heberden y Bouchard⁷⁸.

La valoración de la destrucción articular base de estas deformidades se explora con técnicas de imagen comentadas en otro capítulo de esta guía (ver 8.10)

7.3. Prescripciones analíticas

Las pruebas de laboratorio: hemograma, bioquímica de sangre y orina, reactantes de fase aguda (RFA), contribuyen a detectar las comorbilidades, los factores de riesgo y la respuesta al tratamiento.

La determinación de la uricemia se recomienda realizarla antes de iniciar la TRU y fuera del ataque agudo, ya que es frecuente la normalización de la uricemia coincidiendo con la situación de inflamación. Conseguir una uricemia inferior a 6 mg/dL, es el principal objetivo terapéutico en la gota. Este resultado se ajustará hasta cifras < de 5 mg, si la carga de urato es severa y su determinación es básica en el seguimiento de los pacientes con gota. Los primeros controles al iniciar la TRU se recomienda realizarlos mensualmente. Posteriormente el seguimiento cada 6 meses, para mantener el objetivo terapéutico hasta la estabilización. La valoración periódica ayuda a concienciar al paciente en el cumplimiento de la TRU⁷.

Función renal. Hasta un 71 % de los pacientes con gota pueden tener insuficiencia renal crónica estadio II⁷⁹. Se realiza determinaciones de la función renal al inicio, en el estudio de los factores de riesgo de la gota y para la elección y el ajuste del tratamiento. En el seguimiento para monitorizar posibles toxicidades e incluso detectar mejorías de la función renal con TRU⁸⁰.

Función Hepática. Muchos medicamentos utilizados para el tratamiento de la gota tienen metabolismo hepático y pueden interferir en su función. El hígado graso, una patología muy asociada a las comorbilidades en la gota, requiere especial atención. La valoración inicial de la función hepática es precisa para la toma de decisiones en la elección de la medicación tanto del tratamiento agudo, donde los AINE y la colchicina pueden producir elevación de transaminasas, como la TRU, especialmente benzbromarona, cuestionado su uso por los casos descritos de fallo hepático fulminante.

Otras medidas de desenlace percibidas por el paciente (PRO)

La gota tiene una importante repercusión en la función músculo esquelética y en la calidad de vida del paciente, particularmente en los pacientes con episodios agudos frecuentes y enfermedad tofácea. Cuando la gota no está controlada, repercute en el absentismo laboral, en la participación social y aumento de la utilización de los recursos⁷⁶.

La evaluación de estos aspectos puede hacerse por cuestionarios auto aplicables, algunos son genéricos y otros diseñados específicamente para la gota. No todos han cumplido criterios de validación en los estudios, el que pasa mejor estos filtros

es la subescala función en el SF-36v2 (*Short Form-36* ítem versión 2)⁸¹. Otros cuestionarios aplicados específicamente para la gota (GAQ 2.0 y HAQ) han sido utilizados en diferentes EC.

Evaluación Clínica de la respuesta al tratamiento

OMERACT, ha definido varios dominios que cumplen los criterios de respuesta al TRU⁸². Desde el punto de vista clínico los más utilizados e incluidos en medidas de actividad y criterios de remisión son: número de ataques auto reportados por el paciente, número de tofos, uricemia, EVA general del paciente, EVA de dolor y auto cuestionarios de calidad de vida relacionado con la salud (HRQol)

Se han validado en algunos estudios el índice de Actividad de gota: *Gout Activity Score* (GAS) una fórmula aplicada sobre: el número de ataques en el último año, la uricemia, la EVA general y el número de tofos⁸³. También han sido validados los criterios de remisión: uricemia <6 mg/dL, ausencia de ataques de gota, resolución de los tofos y EVA de dolor < de 2 en una escala 0-10⁸⁴.

8. Tratamiento

8.1. Estrategia terapéutica

El tratamiento de la gota tiene como principal objetivo conseguir la disolución de los cristales de urato monosódico depositados en estructuras articulares. Tal disolución se consigue mediante la reducción del urato en suero; y parece conseguirse de forma más rápida si la uricemia alcanzada se encuentra significativamente por debajo del límite de saturación del urato (estimado en 6,8 mg/dL)⁸⁵. La eliminación del depósito microcristalino conllevará la desaparición de la inflamación desencadenada por los mismos, mostrada tanto en los ataques agudos como en la inflamación subclínica existente entre ellos. Esta situación de ausencia de cristales y de su inflamación derivada se ha considerado como la curación de la gota⁸⁶.

8.2. Reducción de uricemia

La reducción y normalización de la uricemia se puede alcanzar con medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas. Si bien las no farmacológicas son ampliamente sustentadas por los expertos (pérdida de peso, control de dieta, evitar o reducir consumo de alcohol, ajuste de medicación hiperuricemiante), no existe, por otro lado, consenso respecto a cuál debe ser el momento para el inicio del tratamiento farmacológico. Desde la publicación de la GUIPCLINGOT en 2013, se han actualizado dos principales artículos de recomendaciones a nivel internacional, las recomendaciones europeas⁸ y las de la Sociedad Británica de Reumatología⁸⁷. En ambas se plantea, por primera vez, valorar conjuntamente con el paciente el inicio del tratamiento farmacológico desde el primer ataque de gota. Se mantiene la recomendación de su inicio en casos de gota con ataques repetidos, daño estructural secundario, enfermedad tofácea, afectación renal o comorbilidad cardiovascular.

Un aspecto no considerado hasta la fecha es la posibilidad de iniciar el tratamiento farmacológico en caso de evidencia de depósitos de cristales de UMS, pero sin que se hayan producido manifestaciones clínicas no necesariamente típicas. Cerca de un 25 % de los sujetos con hiperuricemia asintomática presentan un depósito subclínico de cristales de UMS, como han mostrado diversos estudios de imagen (ecografía⁴³ y TAC de doble energía⁸⁸) y de análisis de líquido sinovial⁸⁹. Dicho depósito subclínico se asocia, sin embargo, con inflamación^{90, 91} y probablemente con un peor perfil aterosclerótico⁹². En esta fase, sobre todo en caso de comorbilidad renal y/o cardiovascular significativa, el grupo elaborador considera que se podría proponer al paciente el inicio temprano de tratamiento farmacológico hipouricemiante.

8.3. Medidas no farmacológicas

La dieta contribuye al desarrollo de hiperuricemia y de gota y es común en la cultura popular la asociación de determinados alimentos con la gota, aunque habitualmente se relacionan no con la hiperuricemia (y, por ende, con la formación de cristales de UMS) sino como desencadenante de los ataques de gota, por su capacidad para activar la vía del inflammasoma NLR-P3⁹³. La mayor relación de HU y gota existe con alimentos de origen animal ricos en purinas (carne roja, marisco), alcohol (en especial, la cerveza) y bebidas ricas en fructosa, y son precisamente estos los alimentos a reducir o evitar, junto a fomentar una dieta cardiosaludable y al control ponderal, según los expertos europeos⁸.

Diversos estudios han evaluado la utilidad de suplementos dietéticos para los pacientes con gota, como complejos macropéptidos lácteos o vitamina C, pero todos con resultados dudosos o negativos hasta la fecha⁹⁴.

La adherencia al tratamiento es un factor clave para alcanzar los objetivos terapéuticos, pero se reduce de forma significativa en enfermedades crónicas y/o con tratamientos de larga duración, como ocurre en la gota⁹⁵. Algunos estudios concluyen que ofrecer información al paciente sobre el origen de la gota, los objetivos del tratamiento, con los beneficios esperados y los potenciales efectos adversos, así como la importancia de su implicación en el propio esquema de manejo, ayuda a mejorar el cumplimiento terapéutico y a alcanzar los objetivos de uricemia⁹⁶.

8.4. Dianas terapéuticas y de prevención a largo plazo

La normalización de la uricemia permite alcanzar las medidas de desenlace significativas de la gota, como son la desaparición de los cristales de UMS del líquido sinovial, la reducción del tamaño de los tofos y la disminución en la frecuencia de los ataques. Sin embargo, existe todavía controversia sobre el nivel óptimo de uricemia objetivo. En la Tabla 8 se presentan los diferentes objetivos de uricemia recomendados en las diferentes guías de práctica clínica y recomendaciones publicadas a nivel internacional.

Tabla 8. Manejo de gota según las principales guías de práctica clínica y recomendaciones publicadas por diferentes sociedades científicas

Guía de práctica clínica o Recomendaciones	Autor, año	Nivel objetivo de urato sérico	NE/GR/FR para objetivo de urato sérico	Consideraciones o situaciones especiales
<i>Dutch College of General Practitioners</i>	Romeijnders, 2002 ⁹⁷	<6,38 mg/dL	ND	<7,06 mg/dL en caso de mala función renal
SAMA	Meyers, 2003 ⁹⁸	<5 mg/dL	ND	Especialmente en gota tofácea
ACR	Khanna, 2012 ⁷	<6 mg/dL	-A/-	<5 mg/dL puede ser necesario para mejorar signos y síntomas de gota
3e Initiative	Sivera, 2014 ⁹⁹	<6 mg/dL	2b/C/9,0	<5 mg/dL si gota tofácea
EULAR	Richette, 2016 ⁸	<6 mg/dL	3/C/8,8	Urato sérico <5 mg/dL si gota grave (tofácea, artropatía crónica, ataques frecuentes) urato sérico <3 mg/dL no se recomienda a largo plazo
BSR	Hui, 2017 ⁸⁷	<5 mg/dL	4/-/9,7	Cuanto más bajo es el urato sérico mayor es la velocidad de eliminación de cristales
T2T	Kiltz, 2017 ⁹	<6 mg/dL	1a/A/9,5	Urato sérico <5 mg/dL si gota grave (tofos, ataques frecuentes) hasta remisión clínica
ACP	Qaseem, 2017 ¹⁰⁰	No urato sérico objetivo	No concluyente	Insuficiente evidencia para concluir si los beneficios de escalar dosis del tratamiento hipouricemiante, para alcanzar urato sérico objetivo, superan los riesgos asociados de monitorización repetida y escalada de medicación.
<i>Taiwan Rheumatologist Association</i>	Yu, 2018 ¹⁰¹	<6 mg/dL	3/B/9,30±0,56	<5 mg/dL si gota tofácea

ACP: American College of Physicians; ACR: American College of Rheumatology; BSR: British Society for Rheumatology; EULAR: European League Against Rheumatism; FR: fuerza de recomendación; GR: grado de recomendación; ND: no disponible; NE: nivel de evidencia; SAMA: South African Medical Association; SER: Sociedad Española de Reumatología. T2T: treat-to-target.

Como se puede apreciar, el nivel de 6 mg/dL es el más recomendado y es el más empleado tanto en ensayos clínicos como en práctica clínica, aunque nunca se ha comparado formalmente con objetivos más estrictos.

En pacientes con gota grave (tofácea, con ataques frecuentes, artropatía asociada o alta carga de depósitos de urato) se propone buscar una uricemia más alejada del nivel de saturación, al menos inferior a 5 mg/dL, para acelerar la disolución de los cristales **(Recomendación de grado D)**.

8.5. Escalada

Diversos estudios han mostrado que el inicio de los medicamentos hipouricemiantes debe realizarse a dosis bajas y con escalada progresiva de dosis hasta alcanzar el objetivo de uricemia estimado para cada paciente. Esta estrategia parece, por un lado, reducir la aparición de ataques de gota desencadenados por la reducción inicial de la uricemia¹⁰², y, por otro, reducir las reacciones de hipersensibilidad, en especial las relacionadas con alopurinol¹⁰³. No se ha establecido el período de tiempo a transcurrir entre dichos ascensos de dosis, aunque puede depender de factores como la carga de cristales del paciente, su función renal o el uso de colchicina asociado.

Un estudio ha concluido que pueden considerarse distintas dianas de uricemia: una inicial con el objetivo de conseguir la disolución de los cristales de urato (diana terapéutica) y una vez conseguido esto, una diana para prevenir la nueva formación de cristales (diana preventiva)¹⁰⁴. Tanto EULAR⁸ como BSR⁸⁷ han incluido esta consideración de dianas terapéuticas variables de uricemia en sus últimas actualizaciones.

8.6. Tratamiento farmacológico en monoterapia

Pregunta clínica 1

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de los medicamentos hipouricemiantes en monoterapia en el tratamiento de la gota?

Recomendaciones

En pacientes con gota se recomienda iniciar el tratamiento hipouricemiante con un inhibidor de la xantina-oxidasa en monoterapia **(Recomendación de grado B)**.

El tratamiento farmacológico hipouricemiante debe iniciarse desde dosis bajas escalando, si fuera necesario, de forma progresiva hasta alcanzar las dosis efectivas para conseguir un nivel de uricemia terapéutica* **(Recomendación de grado D)**.

*El nivel de uricemia terapéutico sería al menos <6 mg globalmente o al menos <5 mg/dL en pacientes con gota grave.

Por motivos de eficiencia se recomienda la prescripción inicial de alopurinol hasta alcanzar objetivo terapéutico o dosis máximas toleradas o aprobadas **(Recomendación de grado B)**.

Puede valorarse la prescripción de febuxostat en primera línea en aquellos pacientes con gota grave, en los que se requiera un objetivo terapéutico de uricemia especialmente bajo, quedando limitada por sus especificaciones en ficha técnica (ver apartado de riesgo cardiovascular, enfermedad renal crónica y trasplante) **(Recomendación de grado √)**.

Lesinurad solo debe prescribirse en combinación con inhibidores de la xantino-oxidasa **(Recomendación de grado A)**.

En pacientes con gota que no respondan al tratamiento, presenten efectos secundarios con los inhibidores de la xantino-oxidasa o patología cardiovascular, la benzbromarona en monoterapia puede ser un tratamiento alternativo **(Recomendación de grado C)**.

En pacientes con gota refractaria o sin otra alternativa terapéutica puede valorarse la prescripción de pegloticasa como medicación extranjera **(Recomendación de grado √)**.

La gota se define por el depósito de cristales de UMS dentro y alrededor de las articulaciones. Este depósito viene condicionado por la existencia de una hiperuricemia previa sostenida⁴². El objetivo final del tratamiento en los pacientes con gota es la disolución completa de los cristales. Para conseguirlo, es necesario disminuir el ácido úrico sérico por debajo de su punto de saturación, para lo que se utilizan medicamentos hipouricemiantes.

Calidad de la evidencia

La evidencia identificada proviene tanto de los resultados obtenidos en una revisión sistemática realizada por la AHRQ para la elaboración de la Guía de Práctica Clínica del *American College of Physicians* (ACP)¹⁰⁵, como de la actualización de la misma con estudios publicados desde 2015 hasta la actualidad. Se han identificado 3 artículos de alopurinol, 5 de febuxostat y 1 de lesinurad evaluados frente a placebo; 5 de febuxostat y 2 de benzbromarona evaluados frente a alopurinol; y por último 2 estudios que evalúan pegloticasa frente a placebo.

En la revisión AHRQ se identifican dos ECA que **comparan el uso de alopurinol frente a placebo**. Hay un ECA¹⁰⁶ que compara alopurinol, febuxostat y placebo a lo largo de 28 semanas en pacientes con gota y función renal normal o deteriorada. 134 pacientes fueron asignados al grupo placebo y 268 al grupo alopurinol (300 mg/

día en pacientes con función renal normal y 100 mg/día en pacientes con insuficiencia renal). La proporción de pacientes que alcanzaron un urato sérico <6 mg/dL fue mayor en el grupo alopurinol que en el placebo (41 % vs. 1 %); alopurinol también resultó en una mayor reducción del urato sérico porcentual desde la visita basal (34 % vs. 4 %). No se observaron diferencias en la incidencia de ataques de gota, el número o tamaño de los tofos, o la aparición de eventos adversos. Entre las limitaciones del estudio se presenta un riesgo de sesgo elevado en la ocultación de la secuencia de asignación y una alta tasa de pérdidas de seguimiento superior al 20 % (**Nivel de evidencia 1-**). El segundo ECA¹⁰⁷ compara la seguridad del alopurinol 300 mg/d (n=31) frente a placebo (n=26) durante 10 días en pacientes con gota que presentaban un ataque agudo. No se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos, en el dolor articular, ni en la aparición de nuevos ataques agudos. El riesgo de sesgo del estudio es bajo, sin embargo, su corta duración, el escaso número de pacientes incluidos y las escasas comorbilidades y el uso de indometacina y colchicina combinada en profilaxis hacen aconsejable tomar con cautela sus resultados (**Nivel de evidencia 1+**). Se reportó una muerte en estos estudios y no se observaron aumentos en la aparición de reacciones cutáneas.

Adicionalmente, con la actualización de la búsqueda, se han identificado dos estudios más. Hay un ECA¹⁰⁸ cuyo objetivo fue comparar el efecto del inicio diferido del alopurinol con el inicio durante un ataque agudo de gota respecto a los síntomas del episodio agudo. Se incluyeron 35 pacientes, seguidos durante 28 días. Para ello, se inició colchicina en todos los pacientes reclutados (con un episodio agudo de <72 horas de duración), aleatorizado a inicio concomitante de alopurinol (a dosis de 100 mg/día durante las primeras dos semanas seguidos de 200 mg/día hasta el fin del estudio) o a placebo. Se observó un menor urato sérico final con alopurinol que con placebo en el día 28 (6,42 mg/dL vs. 8,25 mg/dL), sin diferencias respecto a la aparición de efectos adversos. El estudio presenta algunas limitaciones ya que el objetivo fue evaluar el efecto de iniciar alopurinol durante un ataque agudo de gota, el seguimiento fue corto, el número de pacientes incluidos pequeño y se trataba de un estudio de no-inferioridad en el planteamiento utilizando metodología de estudios de superioridad (**Nivel de evidencia 1-**).

Un ECA^{109,110} sin cegamiento evaluó la eficacia y seguridad de **diferentes dosis de alopurinol**, utilizado en escalada de dosis para alcanzar un objetivo terapéutico frente a alopurinol a dosis fija en 183 pacientes con gota durante 12 meses. Los pacientes incluidos tenían un urato sérico ≥ 6 mg/dL pese a tratamiento con alopurinol durante al menos un mes a dosis igual o superior a las ajustadas por aclaramiento renal. A los pacientes se les aleatorizó a mantener la dosis de inclusión de alopurinol o a realizar una escalada progresiva de dosis hasta alcanzar cifras menores a 6 mg/dL

(aumentos de 50 mg/dL si $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ y 100 mg/día si $\text{ClCr} \geq 60 \text{ ml/min}$ en cada visita con urato sérico $> 6 \text{ mg/dL}$). La dosis media de alopurinol al final del estudio fue de 413 mg/día en pacientes en escalada y 288 mg/día en pacientes en dosis estables. El grupo de escalada de dosis mostró una mayor reducción del urato sérico (-1,5 mg/dL vs. -0,3 mg/dL, $p < 0,001$), así como una mayor proporción de pacientes que alcanzaron un urato sérico menor de 6 mg/dL a los 12 meses, que el grupo a dosis fija (69 % vs. 32 %, $p < 0,0001$). Sin embargo, no se observaron diferencias en el número de pacientes con un ataque agudo de gota, la disminución del número o tamaño de tofos, ni la actividad funcional medida por HAQ. Tampoco se observaron diferencias en cuanto al volumen de urato calculado en la TCDE, las erosiones medidas por radiografía simple o por tomografía computarizada ni la disminución del espacio articular en radiografía simple. La tasa de eventos adversos fue similar entre grupos. Los resultados se mantuvieron en un análisis post-hocⁱⁱⁱ en el grupo de pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (**Nivel de evidencia 1+**).

Por lo que respecta a febuxostat, la revisión AHRQ identifica dos ECA **comparando la eficacia y seguridad de febuxostat frente a placebo**. El primer ECA¹¹² comparó diferentes dosis de febuxostat frente a placebo en pacientes con gota a lo largo de 28 días. No se observaron diferencias en la aparición de ataques de gota con febuxostat 40 mg, pero esta incidencia estaba aumentada con febuxostat 80 mg y febuxostat 120 mg respecto al grupo de placebo o de febuxostat 40 mg (43 % y 55 % frente a 37 % y 35 %). Tampoco se observaron diferencias en los eventos adversos. Todas las dosis de febuxostat se asociaron con una mayor probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico (urato sérico $< 6 \text{ mg/dL}$), con un comportamiento dosis-dependiente (dosis crecientes de febuxostat 56 %, 76 % y 94 % frente a 0 % con placebo). El riesgo de sesgo de este estudio es bajo, aunque no proporciona datos para evaluar el ocultamiento de la secuencia de aleatorización (**Nivel de evidencia 1+**). El segundo ECA¹⁰⁶ tuvo una duración de 28 semanas con 134 pacientes en el grupo placebo y 267, 269 y 134 pacientes en los grupos de febuxostat 80 mg, 120 mg y 240 mg, respectivamente. Se incluyeron pacientes con gota y función renal normal o disminuida. Los pacientes con dosis mayores de febuxostat tuvieron una mayor probabilidad para necesitar tratamiento para los ataques de gota durante las 8 primeras semanas –con profilaxis (dosis de febuxostat crecientes 28 %, 36 %, 46 % frente a 20 % con placebo)–, mientras que los resultados fueron equiparables en las semanas 9 a 28. No se observaron diferencias sustanciales en el número o tamaño de tofos. Todas las dosis de febuxostat se asociaron a una mayor proporción de pacientes alcanzando un urato sérico $< 6 \text{ mg/dL}$ en la semana 28, siendo febuxostat 240 mg la más eficaz (dosis crecientes de febuxostat 76 %, 87 %, 94 % frente a 1 % con placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de eventos adversos. El riesgo de sesgo de este ECA es alto, dado que no proporciona datos para evaluar el

ocultamiento de la secuencia de aleatorización y la tasa de pérdidas fue mayor al 20 % **(Nivel de evidencia 1-)**.

Los eventos adversos informados con mayor frecuencia en los ECA fueron dolor abdominal, diarrea y dolores musculoesqueléticos, pero el riesgo de estos eventos no fue estadísticamente diferente que con placebo. No se informó ninguna muerte. Sin embargo, al final los autores concluyen haciendo referencia al mensaje que el proveedor del medicamento proporciona, según el cual los pacientes tratados con febuxostat en ECA han mostrado un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares tromboembólicos (muerte CV, infarto agudo de miocardio –IAM), accidente cerebrovascular –ACV), mayor para febuxostat (0,74 % pac. año) que para alopurinol (0,6 % pac. año). Y así transmiten el mensaje de cautela y monitorización, aunque no se haya establecido una relación causal.

En la actualización de la evidencia, se han identificado cuatro ECA adicionales. El primer ECA¹¹³ evaluó el efecto del febuxostat a dosis de 40-80 mg/d frente a placebo en 314 pacientes con gota precoz –uno o dos episodios de artritis previa– a lo largo de 24 meses. El grupo del febuxostat mostró un menor nivel de urato sérico tras 24 meses (5,7 mg/dL vs. 8,2 mg/dL), una mayor proporción de pacientes con urato sérico por debajo de 6 mg/dL (63 % vs. 6 %) y un menor porcentaje de pacientes con al menos un ataque de gota (29 % vs. 41 %). La tasa de EA, EA serios y EA que ocasionaron discontinuación del tratamiento fue similar entre grupos. El estudio presenta un bajo riesgo de sesgo, aunque no proporciona información sobre el método de enmascaramiento, de aleatorización ni de ocultación de la secuencia de aleatorización. Las tasas de pérdidas de seguimiento son altas, pero bien balanceadas **(Nivel de evidencia 1+)**.

El segundo ECA¹¹⁴ evaluó el impacto de febuxostat frente a placebo en la función renal de 96 pacientes con gota y ERC moderada o severa a lo largo de un año. Como parte de los objetivos secundarios proporciona datos sobre la eficacia reductora de urato y la seguridad de febuxostat en esta población (insuficiencia renal). Utiliza dos grupos de febuxostat: el primero a dosis de 30 mg cada 12 horas y el segundo a dosis de 40 mg diarios, aumentando a 80 mg diario si el urato sérico era ≥ 6 mg/dL. Ambos grupos de febuxostat mostraron una reducción mayor de urato sérico a los 12 meses (-5,0 mg/dL y -4,2 mg/dL en las dosis de febuxostat, frente a -0,2 mg/dL en placebo, $p < 0,05$), así como una mayor proporción de pacientes con urato sérico ≤ 6 mg/dL (69 % y 45 % en los grupos de febuxostat frente a 0 % placebo, $p < 0,05$). La tasa de efectos adversos, de EA serios y de discontinuaciones por EA fue similar **(Nivel de evidencia 1+)**.

Los dos últimos ECA^{115, 116} evaluaron dos dosis (40 mg y 80 mg diarios) y dos formulaciones (liberación inmediata y liberación extendida) de febuxostat frente a placebo

a lo largo de tres meses en 189 y 1790 pacientes respectivamente. En Gunawardhana 2018, la proporción de pacientes que alcanzó un urato sérico menor de 6 mg/dL y de 5 mg/dL fue mayor en cualquier grupo de febuxostat que en el grupo de placebo a los 3 meses (32 % y 54 % con febuxostat 40 mg dosis de liberación inmediata y extendida; 60 % y 55 % con febuxostat 80 mg de liberación inmediata y extendida respectivamente; 0 % placebo). Sin embargo, pese a profilaxis con colchicina, la proporción de pacientes con al menos un ataque fue mayor en todos los grupos de febuxostat que en placebo, con la excepción del grupo febuxostat 40 mg diarios de liberación extendida. La tasa de EA fue similar en todos los grupos, detectándose un leve aumento de EA serios en el grupo de febuxostat 80 mg diarios de liberación extendida (11 %) respecto al resto (0-3 %) (**Nivel de evidencia 1++**). En Saag 2018, la proporción de pacientes que alcanzó un urato sérico menor de 6 mg/dL fue mayor en cualquier grupo de febuxostat que en el grupo de placebo (40 % y 48 % con dosis de febuxostat de 40 mg de liberación inmediata y extendida respectivamente; 58 % y 61 % con dosis de febuxostat 80 mg de liberación inmediata y extendida respectivamente; 1 % placebo). No se detectaron diferencias en la proporción de pacientes con al menos un ataque. La tasa de EA, EA serios y discontinuación por EA fue similar entre grupos (**Nivel de evidencia 1+**). La aplicabilidad de estos estudios es limitada ya que la formulación de liberación extendida no está disponible comercialmente y las dosis de febuxostat utilizadas son menores a las aprobadas en la UE. Sin embargo, la validez interna de los resultados de estos estudios es alta.

Hay un único ECA¹⁰² que investiga la incidencia de ataques agudos de gota al inicio del tratamiento con **diferentes esquemas de tratamiento con febuxostat** con o sin colchicina en pacientes con gota. 255 pacientes se aleatorizaron a febuxostat 40 mg diarios en combinación con colchicina 0,5 mg diarios, febuxostat 40 mg diarios sin colchicina o febuxostat en escalada lenta de dosis (10 mg diarios durante 4 semanas, seguido de 20 mg diarios 4 semanas y llegando a 40 mg diarios hasta el final del estudio a las 12 semanas). A los tres meses, la proporción de pacientes con al menos un ataque de gota fue mayor en el grupo de febuxostat en monoterapia a dosis fija de 40 mg, frente a los otros dos grupos (36 % en grupo de febuxostat 40 mg monoterapia frente a 19 % con colchicina y 21 % con febuxostat en escalada). No hubo diferencias entre el grupo con febuxostat en escalada lenta y el grupo con febuxostat en combinación con colchicina. No se detectaron diferencias entre los tres grupos en cuanto a tasa de ataques de gota o la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo terapéutico de urato sérico menor de 6 mg/dL. Tampoco se detectaron diferencias entre grupos en cuanto a los EA ni EA serios. Como limitaciones del estudio se constata la ausencia de cegamiento y la dificultad de generalización de los resultados a tratarse de una población japonesa (**Nivel de evidencia 1+**).

Cuando se compara alopurinol frente a febuxostat, la revisión AHRQ incluye cuatro ECA. Un ECA¹¹⁷ comparó 760 pacientes que recibieron febuxostat (80 o 120 mg) o alopurinol (300 mg/d) durante 52 semanas. No se observaron diferencias significativas en los desenlaces clínicos: incidencia de ataques de gota (64 %, 70 % y 64 % respectivamente) y reducción de área de tofo (83 %, 66 % y 50 % respectivamente). Si hubo más pacientes en el grupo de febuxostat 120 mg que no continuaron el estudio que en el grupo de alopurinol o febuxostat 80 mg. Cuatro pacientes que tomaban febuxostat fallecieron. Hubo mayor proporción de pacientes con febuxostat que de alopurinol que alcanzaron el objetivo terapéutico (urato sérico <6 mg/dL) (53 %, 62 % y 21 %, $p<0,001$).

El segundo ECA¹⁰⁶ comparó 1072 pacientes que recibieron febuxostat (80, 120 o 240 mg/d) frente a alopurinol (100 mg o 300 mg/d dependiendo de función renal) y placebo durante 28 semanas. No se observaron diferencias entre grupos en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento para un ataque agudo de gota en la semana 9-28. Durante las primeras 8 semanas, mientras se administraba profilaxis para ataques, hubo una mayor proporción de pacientes con febuxostat 120 mg o 240 mg que requirieron tratamiento frente a febuxostat 80 mg o alopurinol. No se observaron diferencias entre grupos en la reducción del número o tamaño de los tofos, excepto una reducción el número de tofos entre febuxostat 120 mg y placebo. La incidencia de eventos adversos fue similar entre grupos, a excepción de mareo y diarrea, que fue más frecuente en el grupo de febuxostat 240 mg. La proporción de pacientes que alcanzan el urato sérico <6 mg/dL en los tres últimos meses se observó en el 48 % en febuxostat 80 mg, 65 % febuxostat 120 mg y 69 % febuxostat 240 mg; en cambio solamente se alcanzó en el 22 % de alopurinol ($p<0,05$). En pacientes con insuficiencia renal se mantuvieron estas diferencias entre la proporción de pacientes en alcanzar el objetivo terapéutico entre los grupos de febuxostat y de alopurinol (**Nivel de evidencia I-**).

El estudio CONFIRMS¹¹⁸ comparó 2268 pacientes que recibieron febuxostat 40 mg u 80 mg al día con alopurinol (200 mg o 300 mg al día dependiendo de la función renal). Solamente se informaron como desenlaces clínicos los ataques de gota y la seguridad. La tasa de ataques de gota fue de 10-15 % en todos los grupos durante los primeros 2 meses y se redujo durante el estudio. No se observaron diferencias entre grupos. Se reportaron eventos adversos en el 56 % de los participantes, pero la tasa de aparición fue similar entre grupos y la mayoría fueron leves o moderados. El objetivo terapéutico de urato sérico <6 mg/dL se alcanzó en el 45 % del grupo de febuxostat 40 mg, 67 % con febuxostat x 80 mg y 42 % del grupo alopurinol ($p<0,05$ febuxostat 80 mg vs. alopurinol). Tanto febuxostat x 80 mg como febuxostat 40 mg fueron también superiores al alopurinol en el subgrupo de pacientes con ERC.

Finalmente, el estudio EXCEL¹¹⁹ es una extensión de dos ensayos pivotaes en los que se mantiene la aleatorización a 80 mg o 120 mg o a alopurinol 300 mg durante 40 meses. Los ataques de gota aumentaron tras la suspensión de la profilaxis a la semana 8, pero disminuyen progresivamente a lo largo del estudio; menos del 4 % de los participantes tuvieron un ataque de gota más allá del mes 18. Se alcanzó la resolución de los tofos basales en el 46 %, 36 % y 29 % de los participantes con febuxostat 80 mg, febuxostat 120 mg o alopurinol respectivamente. La tasa de eventos adversos global fue similar entre grupos. Tras un mes de tratamiento, el 81 % y 87 % de los pacientes habían alcanzado urato sérico <6 mg/dL con febuxostat 80 mg y 120 mg respectivamente, mientras que solo el 46 % de los pacientes con alopurinol lo alcanzaban.

Con la actualización de la evidencia se han identificado cuatro ECA que aportan nuevos resultados sobre la comparación entre febuxostat y alopurinol. Uno de ellos se ha centrado únicamente en la seguridad cardiovascular de ambos medicamentos, mientras que los otros tres proporcionaban datos de eficacia y seguridad; pero estos estudios se realizaron en China, lo que dificulta la validez externa con los pacientes de nuestro contexto dada las diferencias genéticas y ambientales.

El ensayo de Wang¹²⁰, aleatorizó a 160 pacientes con gota para evaluar la eficacia y seguridad de recibir alopurinol 300 mg diarios o febuxostat 80 mg diarios durante 6 meses. El urato sérico fue menor en el grupo de febuxostat en todos los puntos temporales estudiados (1m, 3m, y 6m); así como la proporción de pacientes que alcanzan el urato sérico menor de 6mg/dL (proporción de pacientes con urato sérico <6 mg/dL a los 6 meses 100 % con febuxostat frente a 88 % con alopurinol, $p<0,05$). Paralelamente, el grupo de pacientes con febuxostat presentó mayor proporción de pacientes con ataque agudo, pero menor incidencia de EA (4 % febuxostat vs. 14 % alopurinol). La calidad del estudio es baja, al no describir los métodos de aleatorización, ocultamiento, los criterios de inclusión y las pérdidas durante el seguimiento **(Nivel de evidencia 1-)**.

En otro ECA¹²¹, 504 pacientes con gota y función renal normal se aleatorizaron a alopurinol (300 mg diarios) o a una de las dos dosis de febuxostat (40 mg o 80 mg diarios) durante 6 meses. El grupo que recibió febuxostat 80 mg diarios mostró una mayor probabilidad de alcanzar un urato sérico menor de 6 mg/dL (59 % con febuxostat 80 mg frente a 45 % con febuxostat 40 mg y 35 % alopurinol, $p<0,05$), y una mayor disminución del urato sérico que el grupo alopurinol. El grupo con febuxostat a dosis de 40 mg no mostró diferencias con placebo. La incidencia de ataques agudos y la tasa de EA, EA serios o discontinuación por EA fue similar entre grupos. La validez externa es limitada ya que por el origen de la población las dosis de febuxostat son menores a las utilizadas en Europa, pero el riesgo de sesgo del estudio es bajo **(Nivel de evidencia 1++)**.

En el tercer ECA¹²² se compara la eficacia y seguridad de febuxostat (80 mg diarios) con alopurinol (300 mg diarios) en 109 pacientes. La reducción del urato sérico y la proporción de pacientes que alcanzan un urato sérico menor de 6 mg/dL son mayores en los pacientes con febuxostat que con alopurinol en la semana 12 (59 % febuxostat frente a 11 % alopurinol). La tasa de EA, EA serios y discontinuación por EA fue similar entre grupos. Se trata de un estudio de baja calidad, abierto, en el cual no se proporcionó ninguna información sobre el método de aleatorización ni el ocultamiento y en el que no se alcanzó el tamaño muestral **(Nivel de evidencia 1-)**.

Por último, el ensayo de White *et al.*¹²³ evalúa si el febuxostat es similar al alopurinol en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares. El estudio incluye 6190 pacientes con gota y enfermedad cardiovascular previa en un diseño de no-inferioridad, aleatorizados a febuxostat (40 mg diarios, aumentando a 80 mg/dL en caso de no alcanzar urato sérico <6 mg/dL) o a alopurinol (según función renal 200 mg o 300 mg diarios como dosis inicial con aumentos progresivos hasta 400 mg o 600 mg diarios en caso de no alcanzar el objetivo terapéutico). Los datos de seguridad cardiovascular se discuten en la sección específica. Una mayor proporción de participantes en el grupo de febuxostat comparado con el grupo de alopurinol alcanzaron un ácido úrico sérico <6 mg/dL a las dos semanas (61 % vs. 50 %), 3 meses (73 % vs. 69 %), 6 meses (72 % vs. 66 %), 12 meses (72 % vs. 66 %), 18 meses (72 % vs. 68 %), 24 meses (73 % vs. 68 %), 36 meses (73 % vs. 70 %), 60 meses (76 % vs. 72 %). De manera similar, también una mayor proporción en el grupo de febuxostat frente al grupo alopurinol alcanzaron un ácido úrico sérico <5 mg/dL a las 2 semanas (34 % vs. 19 %), 3 meses (43 % vs. 27 %), 6 meses (44 % vs. 28 %), 12 meses (46 % vs. 31 %), 18 meses (47 % vs. 33 %), 24 meses (46 % vs. 32 %), 36 meses (50 % vs. 34 %), 48 meses (49 % vs. 34 %), 60 meses (54 % vs. 40 %) y 72 meses (58 % vs. 44 %). La tasa de ataques fue similar entre ambos grupos (0,68 pacientes-año en grupo febuxostat y 0,63 pacientes-año en el grupo de alopurinol) **(Nivel de evidencia 1+)**.

Se han identificado dos ECA que comparan **alopurinol frente a benzbromarona**. En el primer ECA¹²⁴, realizado en un centro español, 37 pacientes con gota e insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 20-80ml/min) y candidatos a tratamiento hipouricemiante fueron aleatorizados a benzbromarona (100 mg al día, aumentando en intervalos de 50 mg hasta un máximo de 200 mg/d) o a alopurinol (100-150 mg/d dosis inicial, aumentando en incrementos de 50-150 mg hasta máximo de dosis máxima estimada para su aclaramiento de creatinina). La disminución del urato sérico fue mayor en el grupo de benzbromarona que en el de alopurinol (5,4 mg/dL vs. 3,1 mg/dL; $p<0,05$), al igual que la proporción de pacientes con urato sérico <6 mg/dL (94 % benzbromarona vs. 63 % alopurinol; $p<0,05$). No se observaron diferencias en el número de ataques de gota ni en los efectos adversos, donde

se observó una única reacción cutánea en el grupo del alopurinol. Siete pacientes cambiaron del grupo del alopurinol a la benzbromarona. Como limitaciones del estudio se señala que fue abierto y su pequeño tamaño muestral (**Nivel de evidencia 1-**).

En el segundo ECA¹²⁵ se aleatorizaron 65 pacientes con gota, insuficiencia renal e indicación de tratamiento hipouricemiante a benzbromarona (100 mg/d) o a alopurinol (100 mg diarios aumentado en incrementos de 100 mg hasta llegar a los 300 mg diarios). Tras 2 meses, se aumentaba la dosis hasta 200 mg diarios de benzbromarona o 600 mg diarios de alopurinol en aquellos pacientes con un urato sérico mayor que 0,3mmol/L. La proporción de pacientes que alcanzaron un urato sérico <0,3mmol/L en cualquier momento del estudio fue similar en ambos grupos (78 %); sin embargo, la proporción de pacientes con urato sérico <0,3mmol/L en el segundo mes fue superior en el grupo de benzbromarona. La tasa de efectos adversos también fue superior en el grupo de benzbromarona (20 % vs. 7 %). Entre las limitaciones se destaca que el ensayo fue abierto, con un bajo tamaño muestral y el análisis de eficacia fue por protocolo (**Nivel de evidencia 1-**).

Se ha identificado un ECA que compara **benzbromarona con febuxostat**¹²⁶. En él, se aleatorizaron 214 pacientes a recibir dosis bajas de febuxostat (20 mg cada día) o de benzbromarona (25 mg cada día) durante 12 semanas. Se reportó una proporción de pacientes que alcanzaban urato sérico <360mcmol/L similar (38 % en ambos grupos), así como la proporción de pacientes que presentaban un ataque de gota (23 % grupo febuxostat frente a 34 % grupo benzbromarona). No hubo diferencias entre grupos en la tasa de efectos adversos, incluida la retirada del estudio por efectos adversos (0,8 % en ambos grupos). Entre las limitaciones destaca que el ensayo fue abierto y que el análisis de la eficacia fue por protocolo (**Nivel de evidencia 1-**).

Por último, se ha identificado un artículo con los resultados de 2 ECA que comparan **pegloticasa frente a placebo**¹²⁷. Los ECA fueron de diseño idéntico, aleatorizando a los pacientes a placebo o uno de dos grupos de tratamiento con pegloticasa: pegloticasa 8 mg cada 2 semanas o pegloticasa 8 mg cada 4 semanas durante seis meses. Se incluyeron 109 y 116 pacientes respectivamente. En el análisis agrupado, se reportó una mayor proporción de respondedores, en el 3 y 6 mes, en pacientes en tratamiento con cualquiera de los grupos de pegloticasa (35 % y 42 % en grupos de pegloticasa frente a 0 % del grupo placebo). Además, se informó de una mayor proporción de pacientes con resolución de al menos un tofo (40 % y 21 % frente a 7 %), una mayor mejoría del dolor y una mayor mejoría de la calidad de vida (cambio SF36 4,4 y 4,9 puntos con pegloticasa frente a -0,3 con placebo) en pacientes en tratamiento con cualquier dosis de pegloticasa. Sin embargo, los grupos de pegloticasa mostraron una mayor tasa y frecuencia de ataques de gota en los primeros

tres meses frente a placebo, con similares tasas en los meses 3-6. La tasa de efectos adversos fue similar entre grupos, con más efectos adversos serios (23-24 % vs. 12 % placebo) y más discontinuaciones por efectos adversos en los grupos de pegloticasa (18-19 % vs. 2 % placebo). La calidad del estudio es alta, con bajo riesgo de sesgo, aunque no proporciona datos sobre el método de aleatorización y de enmascaramiento **(Nivel de evidencia 1++)**.

Hay un único ECA reciente¹²⁸ **sobre lesinurad, comparando** el uso de lesinurad (400 mg al día en monoterapia) **frente a placebo** en 214 pacientes con gota e intolerancia o contraindicación a inhibidores de la xantino-oxidasa, durante 6 meses. Hay una mayor proporción de pacientes con lesinurad que alcanzan un urato sérico <6 mg/dL al final del estudio y en cada visita a partir del primer mes. De igual manera, los pacientes con lesinurad alcanzan en mayor proporción los objetivos más estrictos de 5 mg/dL o 4 mg/dL. La tasa de pacientes con al menos un ataque agudo fue similar. El grupo de lesinurad presentó una mayor tasa de efectos adversos serios (8 % vs. 4 %) y mayor tasa de discontinuación por eventos adversos (8 % vs. 3 %). Especial relevancia adquirieron los eventos renales, presentando un efecto adverso renal el 18 % de los pacientes y un acontecimiento renal relevante el 5 % de los pacientes que utilizaron lesinurad. La calidad del estudio es alta, aunque la validez externa es limitada ya que el lesinurad ha sido aprobado por la EMA en toma conjunta con inhibidores de la xantino-oxidasa en dosis de 200 mg, al día. **(Nivel de evidencia 1+)**.

El grupo elaborador considera que los resultados de los distintos estudios identificados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a la eficacia de la intervención en el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico y reducción de urato sérico, con todos los tratamientos hipouricemiantes frente a placebo. En cambio, los datos sobre resultados en salud (tasa de ataques, reducción de tofos) resultan similares entre grupos en tratamiento activo y placebo, probablemente secundario al seguimiento limitado en la mayoría de estudios. En la comparación de febuxostat frente a alopurinol, la eficacia de febuxostat es consistentemente superior, especialmente en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal, aunque las dosis de alopurinol ensayadas son inferiores a la dosis diaria definida (DDD)¹²⁹. Cabe destacar que en algunos estudios se observan diferencias respecto a la tasa de eventos adversos, sobre todo respecto a mortalidad o eventos cardiovasculares, mientras que, en otros, estas tasas resultan similares.

Los resultados de la mayoría de estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario. Sin embargo, el GEG señala el hecho de la pegloticasa, que fue recomendada para comercialización en la UE en 2012, siendo suspendida ésta por cuestiones comerciales. Puede solicitarse como medicación extranjera en

su caso. Tampoco resultan de aplicación directa aquellos estudios realizados en poblaciones cuyo trasfondo genético (orientales mayoritariamente) limita su generalización.

Al formular las recomendaciones el grupo elaborador ha discutido ampliamente el tratamiento hipouricemiante de inicio en un paciente con gota ya que se trata de una pregunta con un gran impacto clínico. No existe una contestación clara y uniforme sobre qué medicamento elegir, aunque dada la contraindicación de lesinurad en monoterapia y las restricciones en el uso de la benzbromarona, en la mayoría de situaciones la elección está entre el alopurinol o el febuxostat. A las dosis estudiadas existen diferencias de eficacia, pero las dosis estudiadas del alopurinol son menores a las recomendadas. También existe controversia sobre diferencias de seguridad, sobre todo cardiovascular. Además, el coste de ambas opciones es diferente, sin claros datos sobre la coste-eficacia diferencial.

8.7. Tratamiento combinado

Pregunta clínica 2

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la terapia combinada en el tratamiento de la gota?

Recomendaciones

En pacientes con gota se recomienda emplear combinación de tratamiento con inhibidores de la xantino-oxidasa y uricosúrico cuando no se alcance uricemia diana con monoterapia en las dosis apropiadas o en dosis máximas toleradas **(Recomendación de grado √)**.

Considerando la mayor cantidad de evidencia en cuanto a datos de seguridad, la adición de lesinurad a un inhibidor de la xantino-oxidasa debiera considerarse antes que la combinación con benzbromarona **(Recomendación de grado A)**.

El grupo elaborador considera que no hay ninguna evidencia que apoye en el momento actual la combinación de dos medicamentos con el mismo mecanismo de acción (dos inhibidores de la xantino-oxidasa o dos uricosúricos) **(Recomendación de grado √)**.

El tratamiento combinando dos medicamentos es una práctica habitual en medicina, siendo muy frecuente en el tratamiento de patologías con alta prevalencia, como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia. En la gota se publican los primeros casos en los años 60 del siglo pasado y posteriormente series de casos, pero no es hasta la primera década del presente cuando se inician ensayos clínicos y solo con nuevos medicamentos.

Por ello, es importante analizar qué cantidad de evidencia en cuanto a eficacia y seguridad puede extraerse para sustentar el tratamiento con combinación de medicamentos.

Calidad de la evidencia

La mayoría de la evidencia identificada se condensa en una revisión sistemática de Wu *et al.*¹³⁰, si bien hay pequeños estudios/series adicionales¹³¹⁻¹³⁶ mostrando que la adición de benzobromarona a alopurinol^{131, 133, 134} o lesinurad a febuxostat^{132, 135} o alopurinol¹³⁶ mejora la efectividad en cuanto a tasa de uricemia diana alcanzada.

La combinación de lesinurad con un inhibidor de la xantino-oxidasa (IXO) frente a lesinurad en monoterapia y el empleo de lesinurad 200 mg/d en combinación frente a 400 mg/d en combinación reducen la tasa de acontecimientos adversos renales, fundamentalmente elevación de creatinina y reducción de función renal¹³⁰ **(Nivel de evidencia 1+)**. El estudio de extensión abierta a largo plazo del ensayo CRYSTAL combinando lesinurad con febuxostat muestra consistencia en cuanto a los perfiles de eficacia y seguridad mostrados en el ensayo troncal¹³² **(Nivel de evidencia 3)**.

La combinación asociando benzobromarona a alopurinol se basa en tres estudios con menor nivel de evidencia^{131, 133, 134} **(Nivel de evidencia 1-, 3, 3)** que muestran que las dosis diarias bajas (<300 mg alopurinol y <100 mg benzobromarona) de los dos medicamentos en combinación no son superiores a monoterapia con dosis diarias estándar (300 mg alopurinol o 100 mg) de cualquiera de ellos. El beneficio, cuando se analizan estratos de uricemia y no brazos de tratamiento, respecto a la reducción de tofos solo se alcanza cuando la combinación de benzobromarona con alopurinol infiere una ulterior reducción de la uricemia respecto a la alcanzada con una dosis estándar de alopurinol¹³² **(Nivel de evidencia 1-)**. En ninguno de los estudios referenciados hay evidencia de calidad sobre la seguridad a largo plazo de esta combinación.

No se han encontrado en la revisión sistemática estudios que evalúen la combinación de benzobromarona con febuxostat, de dos IXO, o de dos uricosúricos.

El GEG considera que los estudios muestran que la adición de un uricosúrico a una dosis estable de inhibidor de la xantino-oxidasa combinación mejora la eficacia en cuanto a reducción de uricemia, con un aumento de los acontecimientos adversos aceptable.

El grado de conocimiento sobre la seguridad de las combinaciones de lesinurad con alopurinol o febuxostat está sustentada en su desarrollo clínico en ensayos

clínicos de alta calidad y sus extensiones abiertas. La evidencia sobre seguridad de la combinación entre benzobromarona y alopurinol es limitada a corto plazo y de menor calidad; siendo inexistente para la combinación de benzobromarona con febuxostat.

Las combinaciones de lesinurad con alopurinol y febuxostat están aprobadas y reguladas tanto en cuanto indicaciones, procedimientos de seguridad en la ficha técnica¹³⁷ y condiciones de financiación en el Informe de Posicionamiento Terapéutico¹³⁸ por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

La comercialización de presentaciones de combinación en dosis fijas de alopurinol y febuxostat fue suspendida por la AEMPS en 2004. No existe un posicionamiento actualizado al respecto en cuanto a dicha combinación o la combinación con febuxostat. Por ello, sería aconsejable considerar estas combinaciones tras fracaso de las alternativas terapéuticas previas y especialmente por profesionales con experiencia en el manejo de dichos medicamentos.

El GEG considera que la combinación de medicamentos es una alternativa a la monoterapia en situaciones en que esta no se tolera en dosis máximas, estas no son asumibles por el paciente por cuestiones de seguridad, o estas no están indicadas (por ejemplo, la monoterapia con benzobromarona está aprobada solo para gota grave, enfermedad renal o trasplante renal).

Las combinaciones con mayor nivel de evidencia, especialmente en cuanto a manejo de su seguridad, serían preferibles a aquellas con menor evidencia.

8.8. Prevención de los ataques de gota

La prevención de los episodios de inflamación aguda hace referencia a las medidas (farmacológicas o no) necesarias para evitar la aparición de nuevos ataques al inicio del tratamiento hipouricemiante.

A pesar de que no existen ensayos clínicos diseñados con el objetivo de estudiar los distintos medicamentos utilizados para este fin sí que puede extraerse información al respecto de los estudios realizados con medicamentos hipouricemiantes. Estos han demostrado la eficacia de colchicina o dosis bajas de AINE en la prevención de los ataques y ha quedado reflejado en las recomendaciones ACR y EULAR del manejo de gota. Las guías ACR recomiendan tratamiento preventivo en pacientes que inicien tratamiento hipouricemiante durante el periodo más largo de los tres siguientes: a) 6 meses; b) en enfermos sin tofos, 3 meses después de alcanzar el objetivo terapéutico, y c) en enfermos con tofos, 6 meses después de alcanzar el objetivo terapéutico⁷. La actualización del año 2016 de las recomendaciones EULAR es

más sencilla y recomienda dosis de 0,5-1 mg/día de colchicina los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento hipouricemiante⁸. Es más, el único medicamento con indicación en ficha técnica para la prevención de episodios de inflamación aguda tras el inicio de terapia hipouricemiante es la colchicina¹³⁹. Recientemente se publicó un estudio retrospectivo con dosis variables bajas de corticoides que demuestra la eficacia de estos medicamentos corticoides en este escenario¹⁴⁰.

Los estudios muestran que el inicio del tratamiento hipouricemiante se comienza con dosis bajas del medicamento y posteriormente se aumenta escalonadamente, especialmente con los medicamentos inhibidores de la xantino-oxidasa^{103, 141}. Esto permitiría, por un lado, evitar efectos secundarios del medicamento, especialmente en enfermos con insuficiencia renal, y por otro, disminuir la probabilidad de que presenten ataques¹⁰². Por ello el lema “*start low but go slow*”¹⁴².

Finalmente, el grupo de panelistas, considera que la mejor prevención de los episodios de inflamación aguda es la desaparición de los depósitos de cristales de UMS. Sin depósito no puede haber ataques.

8.9. Tratamiento del episodio agudo

Diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyen que no hay diferencias, en cuanto a eficacia para el tratamiento de los episodios de inflamación aguda de gota, entre los distintos AINE aprobados ni entre AINE y glucocorticoides. Los glucocorticoides y los COXIB presentan mejor perfil de seguridad a corto plazo que los AINE clásicos¹⁴³⁻¹⁴⁷.

La elección entre AINE y glucocorticoides en el tratamiento del ataque de gota dependerá de las preferencias y las comorbilidades de los pacientes **(Recomendación de grado √)**.

Los expertos internacionales mantienen la recomendación de dosis bajas de colchicina para los ataques⁸.

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH), de la que en España se comercializa como derivado la tetracosactida, y los inhibidores de IL-1 (anakinra y canakinumab) se han mostrado eficaces en pacientes con contraindicación a los AINE, a la colchicina o a los glucocorticoides, o cuando su empleo se considere clínicamente inadecuado^{148, 149}. Anakinra se prescribe fuera de indicación aprobada. Canakinumab tiene indicación aprobada en el supuesto anteriormente referido, pero no financiado en el sistema sanitario nacional¹⁵⁰.

Por otro lado, hay estudios que muestran que la aplicación de frío local alivia parcialmente los síntomas de los ataques de gota¹⁵¹.

8.10. Pruebas de imagen como control de la respuesta al tratamiento

Pregunta clínica 3

¿Cuál es la utilidad de las técnicas de imagen para el seguimiento de los pacientes con gota?

Recomendaciones

Se recomienda la radiografía simple para valorar la presencia de daño articular establecido y el seguimiento de las erosiones óseas **(Recomendación de grado C)**.

Se recomienda la ecografía para valorar la respuesta del depósito de urato, doble contorno y tamaño de tofos, al tratamiento hipouricemiante **(Recomendación de grado C)**.

No hay evidencia para hacer una recomendación sobre el periodo de tiempo que debe transcurrir entre exploraciones **(Recomendación de grado √)**.

No hay evidencia para hacer una recomendación a favor o en contra sobre la utilización de la tomografía computarizada de doble energía en el seguimiento **(Recomendación de grado √)**.

Considerando que los objetivos terapéuticos propuestos recientemente en cuanto a la reducción de los depósitos mediante el control adecuado de la uricemia podrían ser evaluados mediante técnicas de imagen, es relevante considerar si las mismas pueden ser útiles para la evaluación inicial y el seguimiento del tratamiento de los pacientes con gota.

Calidad de la evidencia

La evidencia identificada para esta pregunta es escasa. Se han localizado dos estudios que evalúan la utilidad de la radiografía simple en el seguimiento de pacientes con gota; tres que valoran la TCDE y tres que evalúan el papel de la ecografía.

Radiografía convencional

Hay un estudio observacional retrospectivo que evalúa los cambios en el tamaño de los tofos tras tratamiento, en la 1ª articulación metatarsofalángica, hipouricemiante. Se dispuso de radiografías seriadas que mostraban tofos en 60 de 350 pacientes que habían recibido tratamiento hipouricemiante durante más de 6 meses.

Los tofos se valoraron como aumento de partes blandas o calcificaciones y con una escala semicuantitativa de 0 a 3. Los autores concluyen que la radiografía es útil para valorar la respuesta al tratamiento de pacientes con gota. El estudio presenta graves limitaciones metodológicas: el tiempo de tratamiento es muy amplio, la variable de desenlace no ha sido validada en cuanto a precisión y la técnica radiográfica es dispar¹⁵² **(Nivel evidencia III)**.

Hay una RS¹⁵³ que ofrece información sobre la utilización de la radiografía para detectar erosión y estrechamiento del espacio articular, en 4 de los estudios que incluyeron. El de Dalbeth N¹⁵⁴, muestra una reducción del score de erosión de 69,25 a 57,25 en pacientes en tratamiento con pegloticasa; en el estudio de Dalbeth N¹⁵⁵, no se observó cambio con zoledronato o placebo a los 2 años; en el estudio de McCarthy GM¹⁵⁶, a los 10 años, de 39 pacientes en 9 las erosiones progresaron y en 7 regresaron, y en el estudio de Bloch C¹⁵⁷, 21 de 80 pacientes mejora radiográficamente. Con respecto a la valoración del estrechamiento del espacio articular en los pacientes tratados con pegloticasa¹⁵⁵ no se observó cambio al año; y en los pacientes con zoledronato o placebo tampoco se observaron cambios a los 2 años de seguimiento¹⁵⁵.

Tomografía computarizada de doble energía

Hay una RS¹⁵⁸ que identifica 4 estudios que evaluaban la sensibilidad al cambio de la TCDE¹⁵⁹⁻¹⁶², definida como la habilidad para detectar variaciones en volumen del tofo. Un tamaño del efecto >0,8 se consideró grande; entre 0,5 y 0,8 moderado; entre 0,2 y 0,5 bajo, y <0,2 despreciable. La sensibilidad al cambio para la disminución del volumen de los tofos varía entre estudios con un tamaño del efecto en un rango de 0,05 a 1,24. Los resultados son contradictorios, el estudio de Rajan A¹⁶¹, un estudio observacional prospectivo que incluye el mayor número de pacientes, no encuentra una correlación, entre el descenso de volumen de los depósitos de urato en el TCDE y el descenso de la uricemia en pacientes con tratamiento hipouricemiantes, si bien el nivel de uricemia medio estaba por encima del punto de saturación. Sólo el estudio de Sun Y¹⁶², describe una correlación significativa entre uricemia y volumen de depósitos de urato. Los autores de la revisión concluyen que el papel de la TCDE en el seguimiento de pacientes con gota en tratamiento con hipouricemiantes sigue siendo incierto. La revisión no incluye una evaluación de la calidad de los estudios incluidos, y estos son pequeños y heterogéneos clínicamente **(Nivel evidencia III)**.

Hay un estudio¹⁶³ que tiene como objetivo evaluar los cambios en los depósitos de urato durante el tratamiento hipouricemiantes de 46 pacientes mediante la TCDE. Ofrece resultados secundarios de un ECA fase 3 multicéntrico que compara alo-

purinol frente a febuxostat. El periodo de seguimiento fue de 6 meses ($n=46$) y en un subgrupo de 16 pacientes el seguimiento se prolongó durante 12 meses. A los 6 meses, se muestra una desaparición de depósitos en algunas articulaciones en un 67 % de los pacientes. En el 28 % los depósitos desaparecieron en algunas articulaciones y aparecieron en otras. El volumen medio descendió de $1,3 \pm 3,8 \text{ cm}^3$ (basal) a $0,6 \pm 2,1 \text{ cm}^3$ a los 6 meses (descenso medio: $-0,7 \pm 1,8 \text{ cm}^3$). A los 12 meses, el volumen medio de los depósitos de urato fue de $0,05 \pm 0,09 \text{ cm}^3$. Los autores concluyen que el estudio confirma el valor de la TCDE en el diagnóstico y monitorización del tratamiento de pacientes con artritis gotosa **(Nivel evidencia II)**.

Por último, la RS de Durcan L,¹⁵³ identifica sólo un estudio¹⁶¹, en el que se describe un cambio mínimo detectable de $0,91 \text{ cm}^3$ para los depósitos de urato.

Ecografía

Hay una RS¹⁶⁴, que identificó 3 estudios prospectivos que evaluaban la respuesta al tratamiento de los pacientes con gota mediante ecografía¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Los estudios de Thiele RG¹⁶⁶ y Peiteado D¹⁶⁷, describen una disminución o desaparición del signo del doble contorno en pacientes con uricemia $<6 \text{ mg/dL}$. En el estudio de Pérez-Ruiz F¹⁶⁵, se describe una reducción del diámetro máximo transversal y del volumen de los tofos. En pacientes con uricemia $<6 \text{ mg/dL}$, el 68 % de los tofos tuvo una reducción por encima de la diferencia mínima detectable. En cambio, en pacientes con uricemia $>6 \text{ mg/dL}$, sólo el 10 % de los tofos tuvo una reducción significativa. Los autores de la revisión concluyen que el uso de la ecografía parece útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento hipouricemiante en pacientes con artritis gotosa pero que se necesitan estudios bien diseñados que confirmen los resultados **(Nivel evidencia III)**.

La RS de Durcan L,¹⁵³ incluye también los estudios de Thiele RG¹⁶⁶ y Perez-Ruiz F¹⁶⁵, e identifica uno más¹⁶⁸. Los autores de la RS concluyen que las pruebas de imagen pueden detectar depósitos de urato, daño estructural e inflamación en gota, pero son necesarios estudios prospectivos longitudinales bien diseñados y no hay una única prueba de imagen válida **(Nivel evidencia III)**.

Por último, se ha identificado un estudio de seguimiento de una cohorte de 23 pacientes que cumplían el criterio de inclusión de tener ataques recurrentes o gota sintomática de más de 4 meses de evolución independientemente del tratamiento que recibían¹⁶⁹. A todos los pacientes se les confirmó el diagnóstico mediante detección de cristales de UMS. Basalmente el signo del doble contorno estaba presente en un 73,9 % de los pacientes; a los 2 años de seguimiento estaba en un 28,6 %. Se detectaron tofos ecográficos basalmente en un 91,3 % y a los 2 años en un 81 %. Los resultados muestran que la desaparición del doble contorno es más rápida que la de

los tofos. El estudio muestra una correlación significativa entre el signo del doble contorno y los parámetros clínicos ($r = 0,49$; $p = 0,038$) pero no de los tofos ecográficos con la clínica. Los autores concluyen que los hallazgos ecográficos en pacientes con gota muestran sensibilidad al cambio y se relacionan con la reducción del ácido úrico tras el tratamiento y que la ecografía puede ser una herramienta útil para la monitorización de los tofos (**Nivel evidencia III**).

El GEG considera oportuno mencionar que la mayoría de los estudios encontrados no están diseñados específicamente para conseguir cambios evaluables en la medición de los depósitos mediante técnica de imagen, ya que la reducción de la uricemia no es suficiente en muchos de los casos para conseguir diferencias apreciables en el depósito. En el caso de la radiografía solo la valoración de las erosiones muestra estudios metodológicamente aceptables. La ecografía muestra cambios detectables en tofos y doble contorno. La TCDE no dispone de estudios de calidad suficiente para llegar a ninguna conclusión.

Al formular las recomendaciones el GEG considera que, en práctica clínica, puede considerarse el empleo de radiografía simple para valorar la presencia de daño estructural no recuperable (pinzamiento articular) y modificable (erosiones). La TCDE es escasamente asequible, radiante y no ha mostrado resultados de utilidad clínica hasta el momento actual. La ecografía asequible, no radiante, muestra una relación entre el tratamiento hipouricemiante en cuanto a la evaluación de depósito de urato articular (tofos y doble contorno) que permitiría su empleo en la práctica clínica.

9. Tratamiento de la gota en situaciones especiales

9.1. Pacientes con enfermedad renal crónica

Pregunta clínica 4

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica?

Recomendaciones

Se recomienda considerar las mismas dianas terapéuticas de uricemia en pacientes con gota y enfermedad renal crónica que en pacientes con gota sin enfermedad renal crónica (**Recomendación de grado √**).

Se recomienda considerar un inhibidor de xantino-oxidasa (alopurinol o febuxostat) como primera línea de tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica, con las limitaciones específicas para cada uno reseñadas en su ficha técnica (**Recomendación de grado √**).

En pacientes con gota y enfermedad renal crónica, la dosificación de alopurinol debe ajustarse a la baja en las dosis iniciales (50 a 100 mg/día en los estratos más bajos de función renal), así como escalarlas de forma lentamente progresiva (incrementos de 50 a 100 mg/día cada mes según estratos de función renal) para acercarse a diana terapéutica y reducir el riesgo de toxicidad (**Recomendación de grado √**).

Debe evitarse la prescripción de alopurinol en los pacientes en los que se conozca la presencia de alelo HLA-B58 (como trasplante o programa de trasplante)* (**Recomendación de grado C**).

*La EMA no considera el tipaje sistemático de HLA-B58 previo a la prescripción de alopurinol en raza caucásica; pero parece que en razas asiáticas es coste efectivo.

En pacientes con enfermedad renal crónica y gota la benzobromarona solo debe prescribirse en las condiciones de fallo o evento adverso con inhibidor de la xantino oxidasa (**Recomendación de grado √**).

Lesinurad debe prescribirse en ausencia de enfermedad renal grave, siempre en combinación con un inhibidor de la xantino-oxidasa (alopurinol o febuxostat) y en las condiciones reseñadas en su ficha técnica (**Recomendación de grado A**).

En pacientes con enfermedad renal grave, no se recomienda el empleo de uricosúricos (benzobromarona y lesinurad), dado que no son eficaces (**Recomendación de grado A**).

Se recomienda considerar pegloticasa en pacientes con enfermedad renal grave, refractarios o que no toleren otras alternativas terapéuticas* (**Recomendación de grado √**).

*Medicamento no comercializado en la actualidad en la UE, debe solicitarse autorización para su prescripción como medicación extranjera (BOE 19 junio 2011).

El grupo elaborador no puede formular una recomendación específica sobre el empleo de medicamentos hipouricemiantes en pacientes en diálisis por ausencia de una evidencia mínimamente sólida que la sustente. Puede valorarse remitir a estos pacientes a unidades con suficiente experiencia clínica en su manejo (**Recomendación de grado √**).

Entre las patologías asociadas a la gota, la ERC 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 medicamentos de primera línea para el tratamiento de la gota está libre de importantes limitaciones de uso en pacientes con insuficiencia renal. Por ello, en este colectivo de enfermos se ha limitado el uso o reducido la dosis de los principales medicamentos hipouricemiantes, afectando ello a los resultados obtenidos. Así, se ha limitado tanto el uso de uricosúricos, por su teórico efecto favorecedor de la litiasis y su toxicidad (caso de la benzbromarona), como el de los uricostáticos (las dosis recomendadas de alopurinol en pacientes con ERC difícilmente consiguen una uricemia diana, y el febuxostat no se ha testado hasta recientemente en pacientes con ERC avanzada) y como el de las uricasas, muy poco estudiadas en este colectivo. Pese a la frecuencia de la asociación entre gota y ERC, 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 ha sido 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 plazo¹⁷⁰.

Calidad de la evidencia

En primer lugar, se presenta la evidencia encontrada referente al tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica en estadios 1-4, tanto respecto a la eficacia o efectividad y seguridad de cada medicamento, frente a placebo o comparando unos con otros, y en segundo lugar la referente al tratamiento en pacientes con gota y enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis, por constituir estos un grupo de características especiales.

Tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 1-4

Alopurinol

Se ha identificado solamente un análisis *post hoc* según estratos de función renal, en un ensayo clínico abierto de escalada de dosis de alopurinol en 183 pacientes, que evalúa la eficacia de distintas dosis de alopurinol. Mostró que la tasa de control de uricemia en diana terapéutica (<6 mg/dL) se conseguía de forma similar en todos los estratos de función renal (CKD-KDIGO), 64,3 % vs. 76,4 % vs. 75,0 %, en los grupos de pacientes con CrCL <30 ml/min, CrCL ≥ 30 a <60 ml/min y ≥ 60 ml/min, respectivamente ($p = 0,65$). Al inicio del estudio, la dosis de alopurinol fue más baja en aquellos con menor CrCL: 146 (18) mg/día; 243 (10) mg/día, y 323 (9) mg/día ($p < 0,001$) en pacientes con CrCL <30 ml/min, ≥ 30 a <60 ml/min y ≥ 60 ml/min, respecti-

vamente. De la misma forma, al final del estudio la dosis de alopurinol fue más baja en aquellos con menor CrCL: 250 (43) mg/día vs. 365 (22) mg/día vs. 460 (19) mg/día ($p < 0,001$) en pacientes con CrCL < 30 ml/min, CrCL ≥ 30 a < 60 ml/min o CrCL ≥ 60 ml/min, respectivamente. Estos datos son coherentes con la farmacocinética de alopurinol¹⁷¹ **(Nivel de evidencia 1+)**.

La información sobre la seguridad del uso de alopurinol proviene de nuevos estudios y de algunos de los citados anteriormente. Dada la escasez de evidencia se incluyen también los resultados más importantes procedentes de estudios que incluyen otros pacientes sin diagnóstico de gota.

Hay tres estudios observacionales incluidos en una revisión sistemática de Thurston *et al.*¹⁷¹. La primera sugerencia de corrección de dosis de alopurinol en pacientes con ERC procede de una serie de 6 casos de toxicidad por alopurinol y revisión de otros 72 de la literatura¹⁷². Los autores asociaron el riesgo de toxicidad a la pérdida de función renal, sugiriendo un ajuste de dosis sobre la base del aclaramiento de creatinina. En el segundo estudio, por el contrario, no encontraron diferencias en los eventos adversos relacionados con alopurinol en los pacientes que recibían dosis mayores que las recomendadas según el aclaramiento de creatinina, basadas en la propuesta del estudio anterior. Desarrollaron reacciones adversas 2/68 pacientes en el grupo que recibían dosis no ajustadas y 3/52 en el grupo de dosis ajustadas. Solo hubo un único caso de SHA, en el grupo de dosis ajustada¹⁷³. El tercero es un estudio retrospectivo de casos y controles con resultados negativos para la asociación entre ERC y toxicidad por alopurinol, si bien incluyó pacientes sin gota y pediátricos con hiperuricemia, por lo que no es aplicable a la población de esta guía¹⁷⁴ **(Nivel de evidencia 2-)**.

Hay un estudio de caso control con el objetivo de investigar la relación de la dosis de alopurinol, función renal, niveles plasmáticos de oxipurinol y granulisina y el pronóstico (gravedad y mortalidad) en caso de reacciones cutáneas adversas graves (RCS) asociadas al alopurinol. HLA-B* 58: 01 mostró una asociación fuerte con reacciones graves al alopurinol (OR: 10; IC95 %: 24,8- 481; $p < 0,001$). En los pacientes con reacción cutánea severa la tasa de filtración glomerular (TFG) estimada fue significativamente más baja; el porcentaje de casos con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min) y los valores de dosificación inicial/TFGe fueron mayores que el de los controles tolerantes. En el análisis multivariante de regresión logística se identificó la insuficiencia renal como un factor de riesgo independiente para la RCS por alopurinol. Los autores concluyen que este estudio demostró que el oxipurinol plasmático, las concentraciones de granulisina y la insuficiencia renal estaban correlacionadas con el pronóstico de las reacciones cutáneas severas asociadas al uso de alopurinol¹⁷⁵ **(Nivel de evidencia 2+)**.

Un estudio de cohortes encontró que los pacientes de raza negra, asiáticos y los hawaianos nativos/isleños del Pacífico tenían un riesgo de hospitalización por reacciones cutáneas severas asociadas al alopurinol de 3 a 6 veces mayor en comparación con los blancos y los hispanos, incluso tras ajustar por edad, sexo, presencia de ERC y la dosis inicial de alopurinol, factores que se encontraron asociados de forma independiente con el riesgo de hospitalización¹⁷⁶ **(Nivel de evidencia 2-)**.

Finalmente, otra serie de estudios encuentran que la titulación gradual de alopurinol es segura incluso alcanzando dosis 1,5 veces mayores que la sugerida anteriormente para pacientes con ERC^{109, 111, 177-179} **(Nivel de evidencia 2-)**.

Febuxostat

Se han identificado tres ECA que muestran que febuxostat, a dosis de 40-80 mg/día, comparado con placebo, consigue control de uricemia en diana terapéutica (<6 mg/dL) en una proporción significativa de pacientes tanto en insuficiencia renal moderada-grave (TFG estimado 15-50 ml/min)¹¹⁴ como moderada (TFG >30 and <60 ml/min, etapa 3), aunque en este último caso la duración de los estudios fue breve (3 meses)^{115, 180}. Febuxostat se asoció con proporciones significativamente mayores de pacientes con ≥1 ataque de gota en comparación con placebo¹¹⁵ **(Nivel de evidencia 1+)**.

En estos ECA solo se ofrecen datos de seguridad en dos de ellos y con sólo 3 meses de seguimiento. Entre un 5,8 y un 7,2 % de los pacientes presentaron algún evento adverso relacionado con el tratamiento y la mayoría de ellos fueron de intensidad leve o moderada en todos los grupos de tratamiento, aunque la incidencia general de los EA fue mayor en el subgrupo de insuficiencia renal grave que en los otros subgrupos de función renal. Ningún EA severo se consideró relacionado con el medicamento o con su dosis^{115, 116} **(Nivel de evidencia 1+)**.

Hay también un estudio retrospectivo de 1332 pacientes, de los que 1222 (91,7 %) tenían ERC con una TFG estimada media de 20,8 ml/min/1,73m² que recibieron 40 a 80 mg de febuxostat. El 3,2 % de los pacientes tuvieron miopatía asociada al febuxostat y todos ellos tenían ER. La dosis de febuxostat no se asoció con la miopatía. La TFG estimada más baja se asoció significativamente con la miopatía en los usuarios de febuxostat. Los autores concluyen que los pacientes con TFG estimada severamente reducida tenían un mayor riesgo de miopatía con el tratamiento con febuxostat¹⁸⁰ **(Nivel de evidencia 2-)**.

Febuxostat frente a alopurinol

Se han identificado dos RS y un estudio de cohortes que evalúan esta comparación. En la RS de van Etcheld¹⁸² hay dos ECA que valoraban los niveles de urato sérico y los efectos adversos en una población de gota con insuficiencia renal leve

o moderada. En el ECA de 28 semanas de duración de Schumacher, ya comentado anteriormente, de 40 pacientes con ERC (niveles de creatinina sérica 1,5–2,0 mg/dL) hubo un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron el nivel urato sérico <6 mg/dL con febuxostat 80 mg que con alopurinol 100 mg en la población con insuficiencia renal (44 % vs. 0 %). Como limitaciones el estudio tuvo muchas pérdidas de seguimiento¹⁰⁶ **(Nivel de evidencia 1-)**. En el estudio CONFIRMS, 2269 pacientes (1483 con ERC) fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir una dosis diaria de febuxostat (40 mg o 80 mg), o alopurinol a dosis de 300 mg si la función renal era normal (TFG >90 ml/min) o deterioro leve (TFG >60 a 90 mg/dL), y de 200 mg en caso de deterioro de función renal moderado (TFG >30 y <60ml/min). Febuxostat 80 mg fue más efectivo para alcanzar urato sérico <6,0 mg/dL que febuxostat 40 mg (72 % frente a 52 % en insuficiencia leve y 71 % vs. 43 % en insuficiencia moderada; $p<0,001$) y febuxostat 40 mg fue más efectivo que el alopurinol 100–300 mg por día (52 % vs. 46 % en insuficiencia renal leve y 43 % vs. 31 % en insuficiencia renal moderada; $p=0,021$)¹¹⁸ **(Nivel de evidencia 1+)**.

En la segunda RS identificada se realizó un metaanálisis con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del febuxostat utilizado para la reducción de ácido úrico en pacientes con ERC estadio 3 y 4 y trasplantados renales. El grupo control fue el tratamiento con alopurinol mayoritariamente a los 3 y 6 meses, siendo la proporción de pacientes tratados con alopurinol en este grupo un 52 % en el análisis a 1 mes y un 12 % a los 12 meses. Los resultados de este metaanálisis indicaron que febuxostat redujo significativamente los niveles de urato sérico en comparación con los agentes de control después de 1, 3 y 6 meses de administración; pero no hubo diferencias significativas en los niveles de urato sérico entre la administración de febuxostat y los agentes de control a los 12 meses. Sin embargo, estos resultados han de ser tomados con cautela debido a la baja calidad y alta heterogeneidad en el diseño de los estudios incluidos, comparadores y criterios de inclusión de los participantes¹⁸¹ **(Nivel de evidencia 1-)**.

Los efectos adversos de la comparación de febuxostat con alopurinol proceden de dos ECA (uno ya comentado previamente) y de un estudio observacional. En el estudio CONFIRMS, el 56 % de los sujetos informaron al menos de un EA, la mayoría de los cuales fueron de intensidad leve o moderada. Los pacientes que presentaron más de un evento adverso serio fueron 19 (2,5 %) en el grupo de febuxostat 40 mg; 28 (3,7 %) para febuxostat 80 mg, y 31 (4,1 %) para alopurinol, respectivamente. Las tasas y el tipo de EA en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada fue similar a la de los pacientes sin enfermedad renal **(Nivel de evidencia 1-)**. El estudio CONFIRMS tuvo varios análisis secundarios en subgrupos de pacientes según edad, grado de ERC y raza¹⁸³⁻¹⁸⁵, en los que los resultados fueron similares a los del grupo general,

con algunos hallazgos añadidos como que, en sujetos ≥ 65 años con insuficiencia renal leve, la eficacia del urato sérico con febuxostat 80 mg no fue superior a la de febuxostat 40 mg, y que en ellos la proporción de pacientes que alcanzan urato sérico < 6 mg/dL fue significativamente mayor en ≥ 65 años que en < 65 años¹⁸³ **(Nivel de evidencia 1+)**.

Hay un estudio retrospectivo que evaluó el impacto de iniciar tratamiento con alopurinol, a dosis de 100-250 mg (n=2076) o febuxostat a dosis de 40-60 mg (n=2426), en eventos cardiovasculares mayores o insuficiencia cardiaca en pacientes con gota y ERC estadio 3 y 4 en práctica clínica habitual, en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares (ECV) o insuficiencia cardiaca. La duración media de seguimiento fue de 9 meses. Las características basales no son similares en ambos grupos de tratamiento, ya que los pacientes que iniciaron alopurinol tenían de forma significativa mayor frecuencia de IC basal (51,8 % vs. 44,3 %, respectivamente; p= 0,009), EPOC (21,7 % vs. 16,2 %, respectivamente; p= 0,016) y un uso significativamente mayor de un IECA al inicio del estudio. Los autores concluyen que los pacientes con ERC moderada a grave y ECV o insuficiencia cardiaca (IC) que iniciaron el tratamiento con febuxostat tuvieron una tasa significativamente menor de eventos CV importantes que los pacientes que iniciaron alopurinol¹⁸⁶ **(Nivel de evidencia 2-)**.

Sin embargo, estos no son los resultados observados en el estudio CARES, sobre seguridad comparada de febuxostat y alopurinol en pacientes con gota y enfermedad cardiovascular, con 6190 pacientes aleatorizados para recibir alopurinol o febuxostat y estratificados según su función renal. Se estableció un margen de no inferioridad de 1,3 para el riesgo relativo del evento final primario (compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o angina inestable con revascularización urgente). La mediana de seguimiento fue de 32 meses. Tanto en el análisis por intención de tratar, como en el de los eventos mientras los pacientes recibían el tratamiento, febuxostat no fue inferior respecto a la aparición de eventos cardiovasculares adversos; pero en el grupo de febuxostat fue mayor la mortalidad por cualquier causa (riesgo relativo 1,22; IC95 %: 1,01-1,47) y la mortalidad cardiovascular (riesgo relativo 1,34; IC95 %: 1,03-1,73)¹²³ **(Nivel de evidencia 1+)**.

Benzbromarona

No se han encontrado estudios en los que se compare benzbromarona en monoterapia con placebo; en todos ellos, o bien el grupo de control era el alopurinol, o bien la benzbromarona se usaba en asociación a alopurinol.

Un ensayo abierto, aleatorizado y controlado incluyó 17 pacientes que recibieron benzbromarona (100 mg al día, aumentando en intervalos de 50 mg hasta un máximo de 200 mg/d) y 19 que recibieron alopurinol (100-150 mg/d dosis inicial, aumen-

tando en incrementos de 50-150 mg hasta límite de dosis máxima estimada para su aclaramiento de creatinina). Los pacientes presentaban ERC moderada (TFG media de 54 ml/min; 20 - 80ml/min) y gota, siendo la benzbromarona titulada a efectividad más efectiva que el alopurinol ajustado a aclaramiento en alcanzar el objetivo terapéutico: 94 % frente a 63 % de los pacientes alcanzaron urato sérico <6,0 mg/dL; $p=0,042^{124}$ **(Nivel de evidencia 1-)**.

Hay un ECA, en el que se aleatorizaron 65 pacientes con gota, insuficiencia renal e indicación de tratamiento hipouricemiante a benzbromarona (100 mg/d) o a alopurinol (100 mg diarios aumentado en incrementos de 100 mg hasta llegar a los 300 mg diarios). Tras 2 meses, se aumentaba la dosis hasta 200 mg diarios de benzbromarona o 600 mg diarios de alopurinol en aquellos pacientes con un urato sérico mayor que 0,3 mmol/L. La proporción de pacientes que alcanzaron un urato sérico <0,3 mmol/L en cualquier momento del estudio fue similar en ambos grupos (78 %); sin embargo, la proporción de pacientes con urato sérico <0,3mmol/L en el segundo mes fue superior en el grupo de benzbromarona. La tasa de efectos adversos fue superior en este grupo (20 % vs. 7 %) ¹²⁵ **(Nivel de evidencia 1-)**.

Hay otro estudio en pacientes con alteración de la función renal moderada (media de aclaramiento de creatinina 47ml/min), en el que alopurinol en combinación con benzbromarona fue efectivo en disminuir los niveles de urato sérico en ERC moderada (de 7,8 a 5,7 mg/dL), pero no de forma significativa en ERC severa, con aclaramiento de creatinina <30 ml/min urato sérico (de 9,8 a 8,2 mg/dL) ¹⁸⁷ **(Nivel de evidencia 3)**.

Por último, hay una serie de casos de 6 pacientes con enfermedad renal crónica no especificada y gota tofácea grave refractaria a tratamiento con medidas dietéticas y alopurinol. Los pacientes recibieron benzbromarona 50 mg el primer mes y posteriormente 100 mg/día durante un año añadido a su tratamiento previo habitual. Los resultados muestran que todos los pacientes toleraron bien la benzbromarona, no hubo EA importantes, ni alteraciones hepáticas ni en función renal. Los niveles de urato sérico disminuyeron hasta una media de 0,46 mmol/L (rango 0,25-0,73mmol/L) 1 año después. La frecuencia de ataques agudos de gota se redujo en todos los pacientes, y su media pasó de 16 (8-20) a 7,3 (1-16); $p= 0,01$. Algunos pacientes informaron de la reducción del tamaño de tofos y en un caso desaparición de estos ¹⁸⁸ **(Nivel de evidencia 3)**.

Lesinurad

Se ha identificado un ECA que comparaba lesinurad con placebo, tres ECA que evaluaron la combinación de lesinurad y alopurinol, y otro que evaluó la combinación de lesinurad y febuxostat. Los ensayos clínicos de registro excluyeron a pacientes

con TGF <30 ml/min, por lo que no se dispone de datos sobre eficacia o seguridad y no se recomienda su uso.

Hay un ECA de 6 meses más extensión, con 214 pacientes que se aleatorizaron para recibir lesinurad 400 mg al día o placebo. Lesinurad 400 en monoterapia demostró superior descenso de urato sérico, pero dada la alta incidencia de elevaciones de creatinina y de efectos adversos renales se desaconsejó su uso¹²⁸.

Hay dos ECA que evaluaron la combinación de lesinurad 200 mg o lesinurad 400 mg con alopurinol (300-900 mg, o al menos 200 mg/día en caso de ERC moderada), frente a placebo y alopurinol en pacientes con gota severa y altas tasas de comorbilidades. Uno de ellos, CLEAR 2¹⁸⁹, es la validación internacional del otro, CLEAR 1¹⁹⁰. Ambos incluyeron pacientes con ERC leve o moderada (TFG >30 ml/min). La proporción de pacientes que consiguen niveles de urato sérico <6 mg/dL en el mes 6 es un 30-35 % mayor en el grupo de lesinurad 200 mg y un 40-45 % mayor en el grupo de lesinurad 400 mg, en todos los rangos de ERC. Respecto a la seguridad, no hubo diferencias en la incidencia de cálculos renales, pero sí en las elevaciones de creatinina sérica, que se dieron en un 1-3 % de pacientes del grupo placebo, 5-6 % del grupo lesinurad 200 mg y 15-16 % del grupo lesinurad 400 mg. Fueron transitorias y reversibles en la mayoría de los casos, durante el estudio, y casi todas se habían resuelto en la siguiente revisión **(Nivel de evidencia 1+)**.

Hay otro ensayo clínico fase 2 aleatorizado, doble ciego, controlado multicéntrico, con 97 pacientes, en los que a la semana 4 no hubo reducción de urato sérico basal en el grupo de alopurinol en monoterapia; mientras que en los grupos de alopurinol + lesinurad 200, alopurinol + lesinurad 400 y alopurinol + lesinurad 600 descendió un 15,03 %, un 24,6 % y un 32,32 %, respectivamente. No se dan datos de efectos adversos en el subgrupo de enfermedad renal crónica, aunque los autores concluyen que fue bien tolerado¹⁹¹ **(Nivel de evidencia 1-)**.

En un ECA de 12 meses en 324 pacientes con gota tofácea (urato sérico ≥ 8 mg/dL y ≥ 1 tofo), todos los grupos recibieron febuxostat 80 mg al día. El porcentaje de pacientes que lograron urato sérico <5 al 6º mes fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron lesinurad 400 mg (76,1 %) y lesinurad 200 mg (56,6 %) que en el grupo placebo (46,8 %); si bien al final el número de pacientes con resolución total de los tofos no era diferente entre los grupos. Aunque no se detallan los resultados específicos del grupo con ERC, el 80 % de los pacientes tenía FG 30-90 ml/min (ERC estadio 2-3)¹⁹² **(Nivel de evidencia 1+)**.

Un metaanálisis concluye que lesinurad 200 mg o 400 mg frente a los inhibidores de la xantina- oxidasa mostró mayor eficacia en el descenso de urato sérico, pero que no hubo diferencias en los resultados relacionados con la gota (que incluían

los índices medios de crisis de gota que requerían tratamiento desde el mes 6 al 12, y la proporción de pacientes que conseguían resolución completa de uno o más tofos diana para el mes 12). Por esta razón los autores concluyen que es necesario evaluar los resultados de lesinurad a largo plazo. El número de eventos adversos totales y renales fue menor en el grupo de monoterapia con inhibidores de xantino-oxidasa que en los grupos de lesinurad, pero la diferencia solo fue significativa al compararlo con el grupo de lesinurad 400 mg. La elevación de creatinina fue más frecuente en pacientes con menores tasas de filtrado glomerular¹³⁰ **(Nivel de evidencia 1+)**.

Recientemente Pérez-Ruiz *et al.*, han reevaluado el perfil de seguridad de lesinurad, mostrando que el incremento de creatinina sólo era estadísticamente significativo con la dosis alta de lesinurad. Por otro lado, la tasa de efectos adversos aumentaba a medida que la función renal declinaba, pero esto no se traducía en un aumento de riesgo relativo respecto al grupo placebo, porque en este último la tasa de efectos adversos aumentaba mucho más que en el brazo de lesinurad 200 mg/día¹⁹³.

Pegloticasa

A partir de 2 ensayos clínicos fase 3 aleatorizados doble ciego controlados se llevó a cabo un análisis *post hoc* del subgrupo de pacientes con ERC estadio 3 y 4^{127,194}. Los pacientes se asignaron en una proporción de 2:2:1 para recibir infusiones intravenosas de pegloticasa 8 mg cada 2 semanas (n= 42), pegloticasa 8 mg cada 4 semanas (n= 41) o placebo (n=20) durante 24 semanas. El objetivo primario de este estudio fue el impacto a los seis meses en la función renal medido por TFG. Se consideró respondedores a los pacientes que alcanzan urato sérico <6 mg/dL el 80 % del tiempo durante el periodo 3 y 6 meses. Los porcentajes de respondedores en subgrupos con ERC estadio 1, estadio 2, estadio 3 y estadio 4 fueron 32 %, 23 %, 35 % y 39 %, respectivamente, sin detectarse diferencias (p= 0,3). No se observaron cambios en la TFG en pacientes con ERC. Hubo más eventos adversos en pacientes tratados con pegloticasa (23-24 %) que en pacientes que recibieron placebo (12 %). Las reacciones de infusión (26-42 % de los pacientes que recibieron pegloticasa) se resolvieron minutos después de desacelerar o interrumpir la infusión. No se detallan datos de seguridad en el grupo de pacientes con ERC, pero no hubo diferencias en la seguridad de pegloticasa en función del estadio de ERC **(Nivel de evidencia 1+)**.

Tratamiento en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

La evidencia científica encontrada para este apartado es muy escasa. Con alopurinol solo presenta interés una serie de casos¹⁹⁵. Se trata de un estudio piloto abierto prospectivo que incluye 12 pacientes con diagnóstico de gota en hemodiálisis. Inician tratamiento con alopurinol 300 mg al día durante 3 meses, reduciéndose

significativamente la uricemia pre-diálisis desde un basal de 10,13 (9-12,9) mg/dL a un final de 6,60 (3,8-11) mg/dL ($p < 0,01$) **(Nivel de evidencia 3)**. En otros dos estudios se presentan también casos aislados de pacientes en los que los niveles de urato sérico descienden con el uso concomitante de hemodiálisis y alopurinol^{181, 182}; pero hay que tener en cuenta que la hemodiálisis por sí misma reduce considerablemente tanto la concentración sérica como los depósitos tisulares de urato, por lo que no se puede determinar el valor del alopurinol en estos casos.

Hay un ECA abierto en el que 53 pacientes en hemodiálisis con niveles de urato sérico ≥ 7 mg/dL, que no estaban recibiendo tratamiento hipouricemiante, fueron aleatorizados 1:1 a febuxostat 10 mg o placebo de 4 semanas de seguimiento. Las diferencias entre los 2 grupos en los niveles séricos basales de urato sérico no fueron significativas. En el grupo de febuxostat el urato sérico basal medio fue $8,2 \pm 0,8$ mg/dL y a las 4 semanas $4,9 \pm 1,3$ mg/dL ($p < 0,0001$). En el grupo control el urato sérico basal fue $8,3 \pm 0,9$ mg/dL y a las 4 semanas $7,9 \pm 1,4$ mg/dL ($p = 0,12$). La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa ($p = 0,0046$). Se trata de un estudio abierto que incluye pocos pacientes y con un corto periodo de seguimiento¹⁹⁶ **(Nivel de evidencia 1-)**.

No hay estudios que evalúen específicamente la seguridad del tratamiento en este grupo de pacientes. Solamente, la descripción de un caso clínico informa de la aparición de neutropenia en una mujer con gota en hemodiálisis que recibía febuxostat tras dos meses y medio de tratamiento, con recuperación progresiva tras la suspensión del febuxostat¹⁹⁷ **(Nivel de evidencia 3)**.

El GEG considera que no hay estudios de alta calidad o diseñados específicamente en la población con gota y ERC clínicamente significativa. La evidencia disponible procede de análisis *post hoc* de ensayos clínicos de registro y pequeñas series prospectivas o estudios retrospectivos de baja calidad. Además, existe una gran variabilidad en el diseño y en la calidad de los estudios, algo que mejora en los más recientes, principalmente los que evalúan medicamentos como el febuxostat y el lesinurad.

El GEG considera oportuno mencionar que predominan los estudios en los que el objetivo es una reducción de los niveles séricos de urato a diferentes cifras diana, en lugar de una reducción/desaparición de las crisis articulares inflamatorias o de los depósitos tisulares de urato. Y que por tanto se necesitaría un seguimiento suficientemente largo para evaluar los resultados a largo plazo de la reducción de la uricemia en la gota.

Sin embargo, en general, los resultados son consistentes y van en la misma dirección en cuanto a la eficacia y seguridad de la intervención, aunque la evidencia y calidad de ésta es considerablemente mayor en los grupos con menor grado de

enfermedad (estadios 2, 3 y 4) y más escasa en los grupos con mayor grado de enfermedad renal (estadio 5).

Al formular las recomendaciones el GEG ha tenido presente que los resultados identificados son de aplicación directa en nuestro sistema sanitario al haber sido obtenidos en poblaciones similares y porque los agentes terapéuticos evaluados son de disponibilidad y uso común en nuestro entorno, con la posible excepción de lesinurad (uso aprobado recientemente) y de la pegloticasa (de escasa experiencia y uso). Por esto se propone el uso de alopurinol a dosis mayores que las que se venían usando mediante el ajuste a función renal propuesto por Hande en 1984, para conseguir así mayor eficacia con un grado razonable de seguridad. Aunque no estén apoyados en ensayos clínicos de la misma calidad y cantidad, la suma de la literatura y la amplia experiencia en el uso de medicamentos como alopurinol y benzbromarona los muestran como alternativa razonable. En cualquier caso, la ficha técnica de la benzbromarona considera que por su hepatotoxicidad está indicada únicamente en pacientes que no respondan o no toleren el tratamiento con alopurinol, y siempre en casos de trasplante renal o bien de gota severa y Filtrado Glomerular superior a 20 ml/min. Se confirma la eficacia y seguridad del uso de febuxostat aún en pacientes con ERC avanzada, que no habían sido incluidos en los estudios pivotaes del medicamento. Se valida el uso de lesinurad, asociado a alopurinol, como agente hipouricemiante en pacientes con ERC. Los estudios muestran ausencia de evidencia o falta de aplicabilidad (dosis no autorizadas o no comercializadas) que impiden hacer una recomendación específica sobre el uso de medicamentos hipouricemiantes en hemodiálisis.

Por último, el GEG ha tenido en cuenta la recomendación EMA de no realizar un cribado sistemático mediante genotipado HLA para la detección de portadores en población europea¹⁹⁸. En las poblaciones con alta frecuencia de HLA-B58 (como la población de etnia Han), la evidencia sugiere que podría ser coste-efectivo el tipaje¹⁹⁹.

9.2. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida

La gota se asocia a factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales como son la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia, la diabetes y la obesidad. Algunos estudios han concluido que la hiperuricemia es un FRCV independiente²⁰⁰⁻²⁰⁶. También varios metaanálisis y revisiones sistemáticas han evaluado la relación entre la hiperuricemia y diferentes enfermedades cardiovasculares (ECV)²⁰⁷⁻²¹⁰.

Además, la gota^{92, 211}, al igual que otras artropatías inflamatorias²¹², podría asociarse a una mayor propensión a desarrollar aterosclerosis y se ha demostrado una asociación de niveles más elevados de uricemia y el depósito de urato con una mayor

mortalidad en gota¹⁸. Algunos expertos sugieren, por lo tanto, que el control de los factores asociados a riesgo cardiovascular (RCV) podría ser especialmente beneficioso en pacientes con gota^{7, 86, 213}.

Hay diversas herramientas que permiten estimar el RCV, como la Framingham, o el SCORE. Algunos autores sugieren el empleo de los hallazgos de la ecografía carotídea para estimar más fielmente dicho riesgo²¹⁴.

La presencia de FRCV puede influir, asimismo, por restricciones en indicación o contraindicación, en la prescripción de los distintos tratamientos con medicamentos, tanto de la inflamación como de la reducción de la uricemia. Por ejemplo, según la AEMPS, los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta los FRCV y el riesgo gastrointestinal de cada paciente²¹⁵.

La atorvastatina, indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia, y el losartán, para el de la hipertensión arterial, pueden inducir un pequeño efecto adicional de reducción de uricemia cuando se prescriben como tratamiento concomitante para una indicación aprobada²¹⁶.

9.2.1. Influencia del tratamiento de la gota en la enfermedad cardiovascular

Pregunta clínica 5

¿Los pacientes con gota en tratamiento con medicamentos hipouricemiantes, ¿tienen mayor riesgo de desarrollar morbimortalidad cardiovascular?

Recomendaciones

En pacientes con gota y evento cardiovascular previo, se recomienda alopurinol como tratamiento de primera línea **(Recomendación de grado A)**.

En aquellos pacientes con gota y evento cardiovascular previo, ante respuesta inadecuada o intolerancia a alopurinol, se recomienda valorar su combinación con lesinurad (si no hay evento vascular en el año previo) o sustitución por benzbromarona en monoterapia. La pegloticasa sería una opción para utilizar como medicación extranjera **(Recomendación de grado √)**.

En pacientes con alto riesgo cardiovascular, sin evento cardiovascular previo, se debe valorar el balance riesgo beneficio si se plantea prescribir febuxostat **(Recomendación de grado √)**.

La gota se asocia frecuentemente a factores tradicionales de RCV como la hipertensión arterial, la dislipemia, la obesidad o la diabetes, siendo alta además la prevalencia de síndrome metabólico en estos enfermos.

En pacientes con gota, existe un aumento del riesgo de acontecimientos adversos y mortalidad de causa cardiovascular superior al de la población general y al de enfermos con otras artropatías inflamatorias como la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante. La carga o depósito total de urato, entre otros factores, se ha relacionado con dicho aumento de mortalidad cardiovascular en gota.

Por otro lado, el impacto del tratamiento hipouricemiante (TRU) en la frecuencia de eventos cardiovasculares y en la mortalidad global y cardiovascular de enfermos con gota es debatido desde hace décadas en cuanto a varios aspectos: efecto mediado por la propia disminución de la uricemia, efecto mediado por la reducción de la inflamación asociada al depósito de cristales de urato, efecto combinado o asociado a modificación de otros factores, y balance riesgo/beneficio del TRU.

Calidad de la evidencia

Se han incluido estudios tanto con diseños experimentales como observacionales. El objetivo planteado con esta pregunta era evaluar la seguridad de alopurinol, febuxostat, lesinurad, benzbromarona y pegloticasa en pacientes exclusivamente diagnosticados de gota. Dada la escasez de evidencia, se ha incluido también alguna información adicional sobre los resultados más relevantes referidos a esta población en estudios que comprenden otros pacientes sin diagnóstico de gota.

A continuación, se resume la evidencia encontrada para los fármacos que actúan sobre la formación de ácido úrico, los IXO: alopurinol y febuxostat, únicos aprobados en España.

Con respecto a **alopurinol**, a la vista de la falta de evidencia encontrada en relación con la pregunta clínica, el grupo elaborador de esta guía considera oportuno mencionar algunos estudios identificados que, aunque no cumplen todos los criterios de inclusión y han sido excluidos del cuerpo de la evidencia, ofrecen información adicional complementaria a la hora de elaborar las recomendaciones. Un ECA que evaluaba eficacia y seguridad de dosis escaladas de alopurinol en 183 pacientes con gota registró 5 fallecimientos en el grupo control (1 por ECV) y otros 5 en grupo de escalada (todos por ECV), ninguno atribuido al fármaco¹⁰⁹. Con un 9 % de eventos cardíacos graves en el grupo control frente a un 12 % en el grupo de escalada de dosis, solo uno fue atribuido a alopurinol. Un estudio abierto, de extensión del ECA anterior a 24 meses¹⁷⁷, encontró un número similar de EA graves cardíacos en ambos grupos (7,8 % vs. 7,5 %; ninguno relacionado con alopurinol), con 4 fallecimientos en el grupo control (3 por ICC) y 3 en el grupo de escalada (1 por SCA), tampoco achacados al fármaco.

Con **febuxostat** se han identificado varios ECA y un par de metaanálisis que responden la pregunta clínica. El ECA fase III FACT¹¹⁷, doble ciego y multicéntrico, compara eficacia y seguridad de febuxostat frente a alopurinol en 762 pacientes con gota y AUS ≥ 8 mg/dL. Los participantes fueron aleatorizados para recibir febuxostat 80 mg (n=256), febuxostat 120 mg (n=251) o alopurinol 300 mg (n=253) durante 52 semanas. Fallecieron cuatro de los 507 pacientes en los dos grupos de febuxostat (0,8 %) y ninguno de los 253 pacientes en el grupo de alopurinol. De las 2 muertes de causa cardiovascular (ICC en paciente con febuxostat 80 mg, parada cardiorrespiratoria en paciente con 120 mg), ninguna fue atribuida al fármaco. Aunque no se encontraron diferencias numéricas ni estadísticas ($p = 0,31$), obligaron a la realización de un estudio posterior (CONFIRMS, ver abajo) para comparar dosis de febuxostat (40 mg y 80 mg) **(Nivel de evidencia 1+)**. El estudio APEX¹⁰⁶ compara la eficacia y seguridad de febuxostat en 1072 pacientes con AUS > 8 mg/dL y gota, con función renal normal o disminuida (creatinina sérica $> 1,5$ hasta $< 2,0$ mg/dL). Se trata de un ECA multicéntrico aleatorizado, con comparador activo (alopurinol, principalmente dosis de 300 mg) y placebo, que estudia dosis múltiples del medicamento en estudio (80, 120 y 240 mg) durante 28 semanas. Se informó de 11 EA cardiovasculares con febuxostat, 1 con alopurinol y 1 con placebo. Las EA graves que obligaron a discontinuación fueron 3 en grupo de febuxostat y ninguno en los grupos de alopurinol y placebo; diferencias numéricas no significativas estadísticamente. No se registró ningún fallecimiento. Febuxostat fue más eficaz y seguro que alopurinol o placebo en pacientes con gota, incluyendo aquellos con función renal leve o moderadamente disminuida **(Nivel de evidencia 1++)**. El estudio de extensión EXCEL¹¹⁹, con pacientes que completaron el APEX o el FACT, además de 735 inscritos adicionalmente por requerimiento de la FDA, no arrojó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a tasas de EA totales (incluidos EA cardiovasculares) **(Nivel de evidencia 1-)**. El estudio de extensión FOCUS²¹⁷ evaluó eficacia y seguridad a 5 años en 116 pacientes que habían completado el fase 2 de 2005 del mismo grupo de autores. Todos recibieron inicialmente 80 mg de febuxostat, quedando estabilizada la dosis diaria a las 24 semanas (8 con 40 mg, 79 con 80 mg, y 29 con 120 mg). No se registró ningún IAM, pero sí 5 FA (con 80 mg) y 1 bloqueo auriculoventricular, ninguno achacado a febuxostat **(Nivel de evidencia 1+)**. El CONFIRMS¹¹⁸ comparó eficacia y seguridad de febuxostat y alopurinol durante 6 meses en pacientes con gota y AUS ≥ 8 mg/dL, aleatorizados a recibir febuxostat 40 mg (n = 757), febuxostat 80 mg (n = 756) o alopurinol (n = 755; 610 con 300 mg y 145 con ajuste a 200 mg por insuficiencia renal). No hubo diferencias significativas en tasas de EA cardiovasculares entre los grupos de tratamiento, 0,0 % para febuxostat 40 mg y 0,4 % para febuxostat 80 mg y alopurinol. Se registró 1 *exitus* en cada grupo de febuxostat y 3 en el grupo de alopurinol. En pacientes con

insuficiencia renal leve/moderada, ambas dosis de febuxostat fueron más eficaces que alopurinol e igualmente seguras. Frente a las diferencias de seguridad encontradas en los dos ensayos previos fase 3, desfavorables para febuxostat, CONFIRMS incluye doble número de pacientes y evita la dosis de 120 mg, mostrando similar número de eventos y muertes cardiovasculares. Por tanto, se atribuye el exceso de riesgo a la dosis mayor de febuxostat (evidencia indirecta), no recomendada por FDA (**Nivel de evidencia 1++**). En un análisis *post hoc*¹⁸⁴ con pacientes ≥ 65 años del CONFIRMS los porcentajes de EA cardiovasculares fueron bajos y comparables (0,9 % febuxostat 40 mg, 1,6 % febuxostat 80 mg y 3,1 % alopurinol 200/300 mg). Sólo hubo 2 fallecimientos, ambos en el grupo de alopurinol. En 2018 se publica el estudio CARES¹²³, un ECA doble ciego multicéntrico de no inferioridad en el que participaron pacientes con gota con enfermedad cardiovascular prevalente. 6.190 pacientes fueron aleatorizados a febuxostat o alopurinol, y se estratificaron según función renal (y no por RCV, una de las limitaciones del diseño), siendo seguidos una mediana de 32 meses (máximo 85 meses; pérdida de seguimiento 45 %, sin diferencias entre grupos). La medida de desenlace principal fue un índice compuesto MACE (*major cardiovascular event*): muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no mortal o angina inestable con revascularización urgente. En el análisis modificado por intención de tratar se registró 1 evento de la medida de desenlace principal en 335 pacientes (10,8 %) del grupo de febuxostat frente a 321 pacientes (10,4 %) del grupo de alopurinol; HR 1,03 para febuxostat (IC98,5 %: 0,87-1,23; $p = 0,002$ para no inferioridad). La mortalidad cardiovascular fue mayor en el grupo de febuxostat (4,3 %) que en el de alopurinol (3,2 %); HR 1,34, IC95 %: 1,03-1,73; $p = 0,03$). En análisis *post hoc* se encontró durante el tratamiento 1 evento de la medida de desenlace principal en 191 pacientes (6,2 %) del grupo de febuxostat frente a 199 (6,4 %) del grupo de alopurinol; HR 0,94 para febuxostat (IC97 %: 0,76 a 1,17; $p = 0,558$). En este análisis la mortalidad cardiovascular fue de 0,7 % febuxostat frente a 0,5 % alopurinol; HR 1,62 para febuxostat (IC95 %: 0,84-3,15; $p = 0,152$). Los autores concluyeron que en pacientes con gota y coexistencia de las principales enfermedades cardiovasculares el febuxostat era no-inferior al alopurinol con respecto a tasas de EA cardiovasculares, siendo la mortalidad cardiovascular mayor con febuxostat que con alopurinol (**Nivel de evidencia 1+**).

Se han identificado también otros estudios que no cumplen criterios de inclusión, pero en los que el grupo elaborador considera importante destacar los resultados cardiovasculares. Un ECA doble ciego¹¹³ de pacientes con gota precoz recibiendo febuxostat 40 mg (80 a partir del día 14 si AUS ≥ 6 mg/dL) o placebo tuvo pocos EA graves cardiovasculares: 2 en grupo placebo (1 muerte por fibrilación ventricular en paciente con historia de arritmias y cardiopatía isquémica-CI; 1 angina inestable con revascularización) y 3 con febuxostat (1 muerte por ICC no atribuida al medi-

camento en paciente con historia de ICC, CI e hipertensión; 1 IAM no fatal; 1 angina inestable con revascularización). Un metaanálisis²¹⁸ con datos agrupados de ECA de pacientes con gota crónica muestra datos de seguridad a corto plazo comparables, sin diferencias significativas en mortalidad cardiovascular entre febuxostat y alopurinol (RR 1,69, IC95 % 0,54 a 5,34; $p = 0,37$), aunque sus resultados pueden verse limitados por la heterogeneidad de las poblaciones incluidas y la variabilidad en periodos de seguimiento y en tipos y dosis de TRU. Una revisión sistemática²¹⁹ estudia efectos cardiovasculares de IXO (incluyendo también topiroxostat). En uno de los ECA incluidos la población era hipertensa y no gotosa (0,2 % de peso), y en otro hiperuricémica sin evidencia de gota (1 % de peso); el resto incluían 100 % de sujetos con gota. Concluye que los IXO no purínicos no reducen ni aumentan significativamente el riesgo de EA cardiovasculares. Un metaanálisis²²⁰ que evalúa asociación de febuxostat con MACE frente a control (alopurinol y/o placebo) no encontró diferencias significativas para la asociación de cualquier dosis de febuxostat con MACE (671 eventos; RR= 1,06; IC 95 %: 0,92- 1,23; $p = 0,42$), pero sí en aumento de mortalidad cardiovascular con respecto a control (RR= 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66; $p = 0,03$). A pesar de ajuste por AINE, los autores no aseguran que los resultados no puedan ser explicados en parte por el uso de estos en profilaxis/tratamiento de gota, dado que fue pobremente informado. Téngase en cuenta a la hora de contextualizar los resultados que el número de eventos fue bajo (0,05 %; 0,037 % de muertes en CARES). Otro metaanálisis²²¹, con subanálisis por etnia, tiempo de tratamiento y dosis no encuentra mayor mortalidad global (OR: 0,78, IC95 %: 0,31-2,0; $p = 0,60$) ni cardíaca frente a alopurinol (OR 0,72; IC95 %: 0,24-2,13; $p = 0,55$). Incluyendo el CARES, observa significatividad límite en mortalidad cardíaca frente a alopurinol (OR: 1,29; IC95 %: 1,00-1,67; $p = 0,05$). Analizando conjuntamente el CARES y el subgrupo de estudios con ≥ 52 semanas de tratamiento encuentra aumento frente a alopurinol del riesgo de mortalidad global (OR: 1,36; IC95 %: 1,05-1,76; $p = 0,02$) y cardíaca (OR: 1,35; IC95 %: 1,04-1,75; $p = 0,03$). Como limitación, tuvo en cuenta subgrupos de dosis como estudios independientes, no pudiendo calcular el efecto acumulado global: las dosis más altas de febuxostat parecen asociarse con mayor riesgo de mortalidad cardíaca con respecto a alopurinol, mientras que podría existir tendencia a menor mortalidad con las dosis más bajas.

En cuanto a uricosúricos, existen varios estudios con datos sobre seguridad cardiovascular de los dos empleados en nuestro país: benzbromarona y lesinurad.

Para **benzbromarona** se han identificado sólo publicaciones de calidad intermedia. Un estudio poblacional²²¹ con un millón de individuos no encuentra diferencias significativas de riesgo de CI entre pacientes con gota tratados con alopurinol y/o benzbromarona y pacientes no tratados con ninguno de estos. Sin embargo, des-

pués de ajustar por dosis-respuesta se vio que el tratamiento con más de 270 dosis definidas diarias (DDD) de alopurinol y más de 360 DDD de benzbromarona se asociaba con reducción del riesgo. Los autores concluyen que el uso de alopurinol y benzbromarona, en monoterapia o en combinación, muestra una relación lineal dosis-dependiente entre número de DDD y reducción del riesgo de CI, especialmente a altas dosis (**Nivel de evidencia 3**). La revisión sistemática de Zhang *et al.*²¹⁸, sobre seguridad cardiovascular en el tratamiento de gota crónica con diferentes TRU, incluye benzbromarona en el metaanálisis, pero los autores fueron incapaces de establecer comparaciones entre los diferentes mecanismos terapéuticos dado el bajo número de pacientes con uricosúricos y uricolíticos (**Nivel de evidencia 1-**).

Fuera del cuerpo de la evidencia se ha identificado un estudio de “vida real” de 18 meses que evalúa seguridad y eficacia de este medicamento (mediana de dosis 100 mg/día; 25-200 mg/día) en gota con respuesta inadecuada (o intolerancia) a alopurinol o probenecid²²². Se registraron 14 muertes, ninguna relacionada con benzbromarona; sólo 6 la tomaban en el momento del deceso. 3 pacientes murieron de enfermedad cardíaca y 2 de ACV. Los autores admiten una posible infraestimación de muertes (por diseño e insuficiente cumplimentación de cuestionarios) y una sobrestimación de uso de benzbromarona (paciente-dosis).

Con respecto a **lesinurad**, en el ensayo LIGHT¹²⁸, ECA fase 3 de 6 meses con 214 pacientes con gota e intolerancia a IXO aleatorizados para recibir lesinurad 400 mg o placebo, hubo un MACE en cada grupo. El estudio abierto de extensión fue cerrado anticipadamente a los 18 meses de comienzo del principal por disminución acusada del número de participantes, registrando 2 MACE, 1 muerte y 1 IAM no fatal (**Nivel de evidencia 1+; estudio de extensión: 1-**). Un fase 2 multicéntrico de Pérez-Ruiz *et al.*¹⁹¹ en gota con fallo a alopurinol, doble ciego y controlado con placebo, con 227 pacientes aleatorizados a recibir 4 semanas de tratamiento con lesinurad (200, 400 o 600 mg) o placebo en combinación con alopurinol (200-600 mg) no encontró cambios relevantes en signos vitales ni electrocardiograma; tampoco se registraron muertes ni EAs graves (**Nivel de evidencia 1+**). Terkeltaub *et al.*²²³ analizaron los datos de 3 ECA (CLEAR 1 y 2, CRYSTAL) y 2 estudios de extensión (de CLEAR 2 y CRYSTAL) para investigar la seguridad a largo plazo (24 meses) del tratamiento combinado de lesinurad con IXO. En cuanto a MACE en los 3 core, se detectaron 4 eventos en 3/516 pacientes (0,6 %) para IXO en monoterapia, 4 eventos en 4/511 pacientes (0,8 %) para lesinurad 200 mg + IXO y 9 eventos en 8/510 pacientes (1,6 %) para lesinurad 400 mg + IXO. En el análisis agrupado de MACE en core y extensión se registraron 17 eventos en 16/666 pacientes (2,4 %) para lesinurad 200 + IXO y 17 eventos en 15/66 pacientes (2,3 %) para lesinurad 400 + IXO. La mayor incidencia de MACE con lesinurad 400 mg se debió a IAM no fatales tanto en aná-

lisis de los core (7 con lesinurad 400 + IXO, 2 con lesinurad 200 + IXO, y 1 con IXO en monoterapia) como en el de core + extensión (9 con lesinurad 400 + IXO, 5 con lesinurad 200 + IXO). Para ajustar la diferente duración del tratamiento, los MACE debidos a este se formularon como índices de incidencia ajustados a exposición (eventos por 100 años-paciente): 0,71 (0,15-2,08) para monoterapia con IXO en core; 0,96 (0,26-2,47) para lesinurad 200 + IXO en core (1,24; 0,71-2,01 en core + extensión), y 1,94 (0,84-3,82) para lesinurad 400 + IXO en core (1,17; 0,65-1,93 en core + extensión). La angina de pecho fue el EA cardíaco grave atribuido al medicamento más frecuente: 0,5 eventos por 100 años-paciente para monoterapia con IXO en core; 1 evento por 100 años-paciente para lesinurad 200+IXO en core (0,5 en core + extensión); 1,5 eventos por 100 años-paciente para lesinurad 400+IXO en core (0,6 en core + extensión). En definitiva, el tratamiento combinado de lesinurad 200 con IXO no aumentó los EAs cardiovasculares en comparación con IXO en monoterapia, y en los estudios de extensión el perfil de seguridad fue consistente con el de los ECA principales, sin identificarse nuevos problemas (**Nivel de evidencia 1-**). Un metaanálisis de Wu *et al.*¹³⁰ con datos del periodo ciego de los ensayos fase 2 y 3 registra 23 EAs cardiovasculares graves en 511 pacientes con lesinurad 200 + IXO frente a 20 eventos en 516 pacientes con IXO en monoterapia (RR= 1,17; IC95 %: 0,58-2,35), 18 eventos en 510 pacientes con lesinurad 400 + IXO frente a 20 eventos en 516 pacientes con IXO en monoterapia (RR= 0,91; IC95 % 0,48-1,7). Las diferencias encontradas entre grupos no resultaron significativas ($X^2 = 0,27$; $df = 1$; $p = 0,61$; $I^2 = 0 \%$) (**Nivel de evidencia 1-**).

Finalmente se resume la evidencia disponible sobre seguridad cardiovascular de uricolíticos. Sundry *et al.*¹²⁷ publicaron dos ECA de **pegloticasa** en gota crónica con intolerancia/refractariedad a alopurinol. En ellos se registraron 4 muertes en grupo de pegloticasa y 3 en grupo placebo: en el período de tratamiento 3 muertes con pegloticasa, después del tratamiento 1 (2 con placebo). 2 muertes durante el periodo de tratamiento fueron por EA cardiovascular (pegloticasa quincenal). Se informaron otros EA cardiovasculares en el 2 % ($n=3$) y 6 % ($n=7$) de pacientes con pegloticasa quincenal y mensual, respectivamente; ninguno en grupo placebo (**Nivel de evidencia 1+**). El metaanálisis de Zhang *et al.*²¹⁸ sobre efectos cardiovasculares de TRU (IXO, uricosúricos, uricolíticos) en gota crónica incluye datos de pegloticasa (y rasburicasa, no aprobada para gota, pero sí para tratamiento y profilaxis de hiperuricemia aguda) extraídos del estudio de Sundry *et al.*, pero no logra establecer comparaciones entre diferentes mecanismos terapéuticos dado el bajo número de sujetos con uricosúricos y, sobre todo, uricolíticos (**Nivel de evidencia 1-**).

El grupo elaborador de esta guía considera que, aunque no existe evidencia de calidad sobre la seguridad cardiovascular de alopurinol, con los datos actualmente

disponibles este se sigue posicionando como primera línea de TRU en gota, avalado principalmente por la dilatada experiencia de uso y su bajo coste.

En cuanto a febuxostat, aunque los resultados del CARES¹²³ no son directamente aplicables o generalizables a población no americana, en junio de 2019 se hizo pública una nota de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) en la que se alertaba acerca del “aumento significativo del riesgo de mortalidad” encontrado en dicho estudio en enfermos con gota y antecedentes de enfermedad cardiovascular tratados con febuxostat comparado con alopurinol; y en la que “se desaconseja el uso de febuxostat en pacientes con antecedentes de patología cardiovascular grave, salvo en aquellos casos en los que no se pueda utilizar una terapia alternativa”. A la hora de interpretar estas alertas, cabe señalar que el CARES ha suscitado críticas metodológicas por parte de diversos expertos internacionales en el manejo de febuxostat en gota e hiperuricemia²²⁴⁻²²⁸. Tiene un gran número de retiradas prematuras (56,7 %); la mayoría en los primeros 24 meses tras aleatorización, lo cual puede limitar validez e implicaciones clínicas, pues las curvas de mortalidad hasta el segundo año no diferían hasta después del segundo año. Un análisis *post hoc* de los datos de participantes retirados muestra que el efecto diferencial de febuxostat en la mortalidad cardiovascular deja de ser significativo. La mayoría de las muertes se dieron en pacientes que ya habían retirado febuxostat o alopurinol, y no incluye información acerca del TRU introducido tras la retirada del aleatorizado inicialmente: El análisis por intención de tratar puede achacar efectos deletéreos cardiovasculares del nuevo TRU al tratamiento previamente retirado. Por otro lado, el objetivo primario (combinación de MACE) no fue diferente entre los grupos de febuxostat y alopurinol, y el estudio no explica ningún mecanismo por el cual febuxostat incrementara el riesgo de muerte cardiovascular. De hecho, los objetivos secundarios no tenían la potencia estadística suficiente para detectar una diferencia. Asimismo, existe una falta de balance en antiagregación y en uso de AINE como profilaxis de gota (más pacientes con AINE en el grupo de febuxostat, los cuales incrementan RCV). Por último, habría que señalar la ausencia de grupo placebo (se conoce la diferencia, pero se desconoce el efecto neto). Por todo ello, la mayoría de expertos sugieren interpretar los resultados del CARES con cautela y confrontarlos con los datos de seguridad del CONFIRMS y de diferentes estudios post-comercialización en gota, además de esperar a los resultados de seguridad cardiovascular del FAST²²⁹ (*Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial*), solicitado por la EMA tras la aprobación de febuxostat en Europa.

Por otro lado, ha de tenerse también en cuenta lo referido en las fichas técnicas de los TRU comercializados en nuestro país con respecto a patología cardiovascular. En la ficha de alopurinol²³⁰ la patología cardiovascular no contraindica su

uso y tampoco se establecen advertencias especiales en enfermos cardiovasculares (angina o hipertensión aparecen en la lista de reacciones adversas muy raras; $<1/10.000$). En la de ficha de febuxostat²³¹ la patología cardiovascular no contraindica su uso, pero no se recomienda su uso en pacientes con CI o ICC. En la ficha de benzbromarona²³² la patología cardiovascular no contraindica su uso y tampoco se establecen advertencias o precauciones especiales en enfermos cardiovasculares. En la ficha de lesinurad²²⁹ la patología cardiovascular no contraindica su uso, pero en pacientes con enfermedad cardiovascular estable debe evaluarse regularmente la relación beneficio/riesgo y no está recomendado su uso en caso de angina inestable, ICC clase III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), hipertensión no controlada o episodio reciente de IAM, ictus o trombosis venosa profunda en último año.

9.3. Trasplante de órgano sólido

Pregunta clínica 6

¿Cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del tratamiento en pacientes con gota y trasplante de órgano sólido?

Recomendaciones

El grupo elaborador, ante la ausencia de evidencia suficientemente sólida por carecer de estudios específicamente diseñados, no puede realizar recomendaciones concretas sobre cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para pacientes con gota y trasplante de órgano sólido (**Recomendación de grado √**).

El grupo elaborador considera razonable que estos pacientes sean tratados por unidades de especialistas en Nefrología, Hepatología y Reumatología con experiencia específica y relativamente extensa en el tratamiento de forma conjunta de la gota en los pacientes trasplantados (**Recomendación de grado √**).

Los pacientes con trasplante de órgano sólido no son incluidos en ensayos para el registro de nuevos medicamentos (febuxostat, lesinurad). Por ello se recomienda en sus Fichas Técnicas no emplearlos en pacientes con gota.

Por otra parte, aunque no se dispone de ensayos, el uso en práctica clínica de medicamentos muy antiguos (como alopurinol o benzbromarona, este último con indicación aprobada en trasplante renal en ficha técnica) hace presuponer que son suficientemente eficaces y seguros.

Por todo ello, es importante conocer la base científica que sustenta el empleo de distintos medicamentos reductores de la uricemia en pacientes con gota tanto en cuanto a eficacia como a seguridad.

Calidad de la evidencia

Solo se han encontrados tres artículos que cumplen los criterios suficientes para revisión, dos en pacientes con trasplante renal y uno en trasplante hepático. La mayor parte de los artículos tratan del tratamiento de la hiperuricemia sin enfermedad (gota) o bien definir los resultados por grupo (gota o hiperuricemia) cuando la población incluye ambos grupos.

El artículo de Jacobs *et al.*²³³ describe una serie de casos en la que evalúa en solo 5 pacientes la ausencia de interacción clínica aparente, en un tiempo de seguimiento no especificado, entre el alopurinol y el micofenolato-mofetilo en pacientes con trasplante renal, lo que permitiría poder sustituir a la azatioprina para el tratamiento con alopurinol en caso necesario. Como limitaciones a los resultados, además del pequeño tamaño muestral y el carácter retrospectivo hay que destacar la ausencia de datos de seguridad, la media de uricemia postratamiento alcanzada por encima de las dianas terapéuticas y dosis empleadas bajas (100-200 mg/d) (**Nivel de evidencia 3**).

El estudio de Navascues *et al.*²³⁴ es también una serie de casos en el que se comunican los resultados del tratamiento con alopurinol en dosis bajas (100 mg/d) en 22 pacientes con trasplante renal, analizando eficacia a 30 y 60 días. La eficacia puede considerarse insuficiente, ya que la media de uricemia post-tratamiento era de 8,3 mg/dL. No se analizan tasas alcanzadas de diana terapéutica de uricemia. No se detectó toxicidad hematológica a corto plazo (**Nivel de evidencia 3**).

Neal *et al.*²³⁵ comunicaron los resultados del tratamiento de 8 pacientes con gota entre 134 pacientes consecutivos con trasplante hepático, de los cuales casi la mitad (47 %) mostró hiperuricemia en el postrasplante, asociada a la presencia de disfunción renal y al empleo de ciclosporina-A. Aunque comunican una normalización de la uricemia en todos los pacientes, junto con una mejora de la función renal, no se aportan datos de uricemia seriada, ni de seguridad (**Nivel de evidencia 3**).

El GEG considera que el soporte de evidencia identificada está desfasado en el tiempo para la práctica clínica actual del empleo de medicamentos. No son aplicables a nuestro entorno asistencial en el momento actual, ya que no está aprobada la indicación de tratamiento en pacientes con trasplante e hiperuricemia asintomática.

Por este motivo, la extrapolación de los datos (material suplementario bibliográfico) obtenidos de series de tratamiento de hiperuricemia sin gota debe realizarse con cautela.

Los resultados de los estudios identificados no son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que algunas de los agentes terapéuticos evaluados no son de uso común en nuestro entorno, las dosis son escasas y la cantidad de evidencia poco sólida.

El GEG entiende que parece razonable mostrar preferencia en la prescripción por medicamentos ampliamente empleados en estas poblaciones (alopurinol, en ausencia de tratamiento con azatioprina, o benzobromarona si se mantiene tratamiento con azatioprina).

10. Papel del Equipo de Atención Primaria

Uno de los motivos de consulta más frecuentes en Atención Primaria (AP) está constituido por los problemas osteoarticulares, suponiendo hasta el 40 % del total de las consultas.

La participación de AP es fundamental en todo el “proceso gota”, desde la sospecha diagnóstica, pasando por el tratamiento de la fase aguda, profilaxis de nuevas crisis y establecimiento de terapias reductoras de la uricemia, hasta el seguimiento y revisión de los pacientes, valoración de la adherencia al tratamiento y el estudio y tratamiento de las comorbilidades²³⁶.

10.1. Diagnóstico en Atención Primaria

La mayoría de los pacientes con gota aguda son inicialmente valorados, diagnosticados y tratados en AP o en Servicios de Urgencias, de tal manera que los médicos de atención primaria (MAP) son los profesionales con más probabilidades de ver pacientes con síntomas que sugieran un ataque de gota, sin diagnóstico previo²³⁷⁻²³⁹.

Puntos clave en el diagnóstico de gota en AP

- En AP, dadas las dificultades técnicas para demostrar la existencia del depósito de cristales de UMS mediante la ecografía o especialmente mediante el patrón oro –el análisis del líquido sinovial por microscopía óptica de luz polarizada– es factible considerar un diagnóstico de sospecha basado en síntomas y signos cuando estos sean los característicos de un ataque de gota en enfermos con antecedentes de hiperuricemia. Existen diversos criterios de diagnóstico y clasificación explicados en otro apartado, algunos específicos para el diagnóstico en AP^{48, 56}. La actualización 2018 de la guía EULAR para el diagnóstico de gota considera que irían a favor de esta enfermedad las siguientes características: artritis aguda monoarticular del pie (especialmente de la primera MTF) o del tobillo; episodios de artritis previos similares; inicio rápido de la clínica (con el peor momento dentro de las primeras 24 horas, presencia de eritema; sexo masculino; enfermedad cardiovascular asociada e hiperuricemia⁵⁶. La escala diagnóstica de Janssens, en la misma línea de los criterios de clasificación de EULAR, ayudan al diagnóstico clínico de gota, aunque sobre todo ayuda a descartarla⁸. En los casos en los que el estudio de líquido sinovial no se pueda realizar pueden también valorarse técnicas de imagen que demuestren la existencia del depósito de cristales de UMS²⁴⁰.

- Hasta un tercio de los pacientes son derivados a Reumatología en EEUU²³⁹. Sobre los motivos que aconsejan una consulta a Atención Especializada nos referiremos en otro apartado.

10.2. Tratamiento de la gota en Atención Primaria

El manejo tanto de la gota como de las múltiples comorbilidades que se le asocian se lleva a cabo principalmente en AP, tanto por médicos como por enfermeras. Por ello tanto los objetivos como el tratamiento (farmacológico y no farmacológico) deben ser claros para los profesionales sanitarios y sobre todo para el enfermo y su entorno.

Tratamiento reductor de la uricemia

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico hipouricemiente es el más importante ya que permite eliminar el elemento patógeno, el cristal de UMS. El alopurinol es el medicamento más utilizado y, generalmente, la primera línea de tratamiento, siendo febuxostat la mejor alternativa en caso de intolerancia o ineficacia con el tratamiento con alopurinol. El síndrome de hipersensibilidad al alopurinol es el efecto secundario más grave provocado por este medicamento. La aparición de éste se ha relacionado con la función renal del enfermo y la dosis de medicamento al inicio del tratamiento. La tabla 9 muestra la dosis de inicio en función del filtrado glomerular¹⁰³. A partir de aquí la dosis se va aumentando progresivamente hasta llegar al objetivo terapéutico marcado. El aumento de dosis progresivo, al provocar una disminución de la uricemia más sostenida, disminuye la posibilidad de provocar nuevos ataques con lo que se aumentaría la adherencia al medicamento. Esta estrategia de inicio con dosis bajas y aumento progresivo hasta alcanzar la uricemia objetivo puede ser utilizada con todos los medicamentos hipouricemiantes. El control analítico puede realizarse cada cuatro semanas hasta conseguir el objetivo de uricemia²³⁹.

Medidas no farmacológicas

La instauración de medidas no farmacológicas en la gota es muy importante para la salud general del paciente²³⁶. La gota se asocia a múltiples enfermedades metabólicas y cardiovasculares que obligan a promover cambios dietéticos y en los estilos de vida no sólo con idea de reducir la uricemia sino también con la intención de reducir el riesgo cardiovascular^{236, 241}.

Las medidas no farmacológicas comprenden acciones encaminadas al tratamiento integral del paciente con gota y se establecen de forma individualizada, haciéndole partícipe de las decisiones, fijando conjuntamente un objetivo realista y realizando un seguimiento adecuado en el devenir de la enfermedad y estableciendo de forma dinámica los cambios oportunos hasta lograr los objetivos previamente pactados²⁴². Por su accesibilidad y cercanía al paciente, AP cumple con las características adecuadas para establecer las recomendaciones para un cambio efectivo de los estilos de vida^{10, 243, 244}.

Las intervenciones educativas y conductuales pueden mejorar los resultados de la gota a corto y medio plazo²⁴⁵. Algunos autores han demostrado que los gotosos presentan déficits importantes en el conocimiento del manejo de la enfermedad, incluso en aquellos con gota activa. Muchos pacientes, en general, asocian la gota con estereotipos negativos y tienden a trivializar el impacto de la enfermedad a pesar de su gravedad²⁴⁶. Por tanto, una educación sanitaria completa ayuda a que los pacientes con gota puedan entender la naturaleza de su enfermedad y saber cómo controlarla²⁴².

La modificación de los estilos de vida es necesaria, a pesar de que no tiene un gran impacto en el control de las cifras de uricemia, para la modificación del riesgo cardiovascular y deben incluir consejos sencillos, breves y concisos^{47, 56, 87, 241, 242, 244, 247} (ver tabla 10).

Es importante destacar también el posible rol de las enfermeras de AP en la educación de los enfermos, tanto respecto a la gota como a las comorbilidades que los acompañan. La educación por parte de las enfermeras podría incluso tener una mayor aceptación que la realizada por los médicos²⁴⁸. En el apartado de enfermería y gota se comentará más extensamente.

Tratamiento y prevención de los ataques

En AP para el tratamiento de los ataques se utilizan principalmente AINE, glucocorticoides o dosis bajas de colchicina. En el apartado de tratamiento se recogen las características y recomendaciones al respecto; pero existen algunas especificidades del tratamiento para ser tenidas en cuenta por el médico de AP:

- a. Facilitación de información para identificar el ataque y tratamiento precoz (in-the-pocket medication)

Se ha demostrado que el inicio precoz del tratamiento antiinflamatorio del ataque de gota puede disminuir la duración e intensidad del mismo²⁴⁰. Consecuentemente resulta beneficioso facilitar al enfermo información de cómo son los

ataques y educarlo adecuadamente en el manejo de su tratamiento para que lo inicie de forma precoz, por su cuenta y sin necesidad de acudir a su médico de familia o a un servicio de urgencias. Por este motivo se recomienda que el enfermo lleve encima su tratamiento para los ataques, especialmente durante los viajes, lo que permitirá un tratamiento precoz del mismo.

b. Identificación de riesgos (tratamientos concomitantes/interacciones)

Los enfermos con gota frecuentemente asocian múltiples comorbilidades por lo que la educación sobre los posibles desencadenantes de los ataques de gota, para poder evitarlos, así como de las posibles interacciones del tratamiento del ataque con otros medicamentos es fundamental. Del mismo modo, es importante la educación sobre la identificación precoz de los efectos secundarios más frecuentes y más graves de la medicación, como por ejemplo la aparición de un rash cutáneo, para conseguir una retirada de los medicamentos lo más pronto posible. También la información sobre la necesidad de realizar analíticas de control, no sólo para titular la uricemia sino para descartar efectos secundarios, puede evitar el empeoramiento y progresión de los mismos. Otra medida de seguridad la constituye proporcionar conocimientos sobre el ajuste o modificación de la medicación según las comorbilidades que presente el paciente gotoso como por ejemplo evitar el uso de diuréticos para la hipertensión arterial y en su lugar pautar calcioantagonistas.

c. La colchicina, útil tanto en el tratamiento de la fase aguda como en la profilaxis de los ataques de gota, tiene un margen terapéutico muy estrecho. Según ficha técnica, para el tratamiento del ataque no deben administrarse más de 2 mg/día ni más de 6 mg en 4 días. Se debe ser especialmente cauteloso en enfermos con filtrado glomerular disminuido y vigilar la aparición de síntomas de miopatías en aquellos que están tomando estatinas¹³⁹. La dosis como tratamiento preventivo de los ataques es de 0,5-1 mg/día. La práctica habitual es administrar pequeñas dosis de colchicina (0,5 mg/día) junto a un AINE o un corticoide en la crisis aguda²³⁹ y mantenerla como profilaxis, posteriormente, una vez retirado el AINE o corticoide.

10.3. Valoración en Atención Especializada

No hay datos disponibles que concreten las indicaciones de remisión de pacientes con gota a Reumatología²³⁹. A continuación, se recogen las situaciones en las que, en ocasiones, y según los expertos puede plantearse la interconsulta con Reumatología²⁴³:

- Presentación clínica atípica o diagnóstico diferencial complejo
- Confirmación diagnóstica con estudio de cristales en líquido sinovial
- Gota grave
- Gota en pacientes crónicos complejos
 - Enfermedad renal avanzada. Filtrado glomerular <30 ml/min
 - Trasplantados
 - Existencia de múltiples comorbilidades que dificultan el manejo
- Evolución desfavorable/falta de respuesta adecuada a los tratamientos pautados en AP
- Necesidad de tratamientos/pruebas complementarias no disponibles desde AP

Tabla 9. Dosificación inicial de alopurinol en función del filtrado glomerular²⁷

Dosis de inicio de alopurinol según FG	
FG (ml/min/1,73m ²)	Dosis de alopurinol
<5	50 mg/semana
5-15	50 mg/2 veces en semana
16-30	50 mg/48 horas
31-45	50 mg/24 horas
46-60	50-100 mg/alternando cada día
61-90	100 mg/día
91-130	150 mg/día

Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, *et al.* Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug; 64(8):2529-36.

Tabla 10. Modificación en los estilos de vida que podrían proponerse al enfermo con gota en relación a su enfermedad y a su salud en general

Pérdida de peso, si existe sobrepeso u obesidad
Limitar el consumo de alcohol (depende del tipo de alcohol y de la cantidad), evitar sobre todo cerveza y licores

Evitar refrescos y bebidas edulcoradas
Limitar el consumo de carnes rojas
Aumentar el consumo de lácteos y derivados desnatados
Aumentar el consumo de proteínas de origen vegetal (verduras, legumbres y frutas)
Consumir moderadamente pescados; mejoran el riesgo cardiovascular
Realizar ejercicio físico adecuado
Evitar el tabaco
Evitar el consumo excesivo de sal
Beber líquidos abundantemente
Evitar transgresiones dietéticas bruscas
Estimular el consumo de fibra en la dieta
Café y té sin restricciones

11. El papel de enfermería

La enfermería cobra un papel clave en el manejo de esta enfermedad. Su experiencia en el manejo de gota junto con sus conocimientos y habilidades sobre educación, promoción de la salud y adherencia al tratamiento, la convierten en una pieza clave para la adecuada adherencia y cumplimiento de las recomendaciones pautadas²⁴⁹.

El impacto que puede tener sobre el manejo de la gota el personal de enfermería específicamente entrenado se evidencia mayoritariamente con los trabajos publicados por el grupo de la Universidad de Nottingham del Reino Unido.

Las principales barreras que encuentran los pacientes y sanitarios para el manejo adecuado de la gota son el desconocimiento sobre: las causas y consecuencias de la gota, su tratamiento eficaz mediante el cambio de estilo de vida y el uso de la terapia de reducción de urato y los efectos secundarios de dichos tratamientos. La edad, el olvido, la ausencia de comorbilidades asociadas y la desconfianza en la eficacia percibida del tratamiento son otras de las barreras que dificultan la adherencia⁴.

Por parte de los profesionales, la falta de conocimientos adecuados sobre el manejo de la gota influye en el manejo inadecuado del proceso^{250, 251}.

Estas barreras se proyectan en una adherencia baja al tratamiento hipouricemiantes (10 %-46 %) en pacientes con gota²⁵²⁻²⁵⁵.

Diversos estudios^{96, 245, 248, 249, 256, 257} muestran cómo una intervención administrada por enfermeros formados que incluye: la educación individualizada, la participación de los pacientes en la toma de decisiones (empoderamiento) y el acceso al apoyo capacitado en el manejo de los efectos secundarios a través de la enfermería, pueden mostrar un impacto tanto en el cambio del estilo de vida, como en la adherencia al tratamiento, consiguiendo una mejora en las tasas de consecución de dianas terapéuticas (uricemia diana) y resultados clínicos: niveles de urato adecuados y reducción de los tofos y el número de ataques.

El manejo de la hiperuricemia por parte de enfermería es coste-efectiva²⁴⁹ y varios estudios revelan como con una intervención enfermera, entre doce y veinticuatro meses, el 92-95 % de los participantes disminuyeron los niveles séricos de urato <6 mg/dL^{249, 251}.

Los pacientes que reciben atención dirigida por enfermeras²⁵⁴ informan de mayor satisfacción que la obtenida con médicos de atención primaria, si bien el entorno se circunscribe a la atención sanitaria en el Reino Unido.

Se recomienda incorporar al seguimiento habitual de los pacientes con gota el apoyo de enfermería con formación específica siempre que el entorno asistencial los permita **(Recomendación de grado A)**.

12. Consejos generales para el manejo del paciente

El manejo de los pacientes con gota debe hacerse teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente.
El ataque de gota es una situación clínica muy dolorosa e invalidante. Se debe promover el empleo de los medios farmacológicos y no farmacológicos para un rápido y efectivo control del dolor y la inflamación. La selección de estos medios dependerá en gran medida de las particularidades clínicas de cada paciente.
Se debe considerar, conjuntamente con el paciente, el inicio del tratamiento hipouricemiante en pacientes con gota confirmada, para lo que es fundamental realizar un diagnóstico de certeza siempre que sea asistencialmente factible.
Se recomienda realizar el diagnóstico definitivo mediante estudio con microscopio óptico, si bien el clínico puede apoyarse en la sintomatología, así como en estudios analíticos y exploraciones complementarias mediante pruebas de imagen, resultando de elección la ecografía articular.
Aunque resulta conveniente demorar unas semanas la introducción de TRU tras un brote de artritis, puede considerarse la introducción del mismo durante el ataque de gota en aquellos pacientes con respuesta completa al tratamiento antiinflamatorio, pacientes hospitalizados con gota grave o pacientes con brotes recurrentes de artritis en tratamiento con inhibidores de IL-1.
Durante el tratamiento con reductores de uricemia se recomienda comprobar periódicamente la adherencia, la función renal y los posibles efectos secundarios derivados del tratamiento, así como de los niveles de AUS, siguiendo estrategia T2T, para conseguir y mantener valores <5-6 mg/dL.
La ecografía articular puede ser una herramienta de gran ayuda para la evaluación del depósito de urato, tanto basal como durante el seguimiento del paciente con gota, durante el tratamiento con medicamentos reductores de uricemia.
En función de la gravedad de la enfermedad (extensión de la distribución articular, frecuencia de periodos sintomáticos y daño estructural asociado) y de las características de cada paciente (comorbilidades, medicaciones concomitantes), se aconseja asociar tratamiento profiláctico de ataques de gota durante los primeros 6-12 meses del tratamiento con TRU.
Antes de la instauración del tratamiento debe informarse y consensuarse con los pacientes los objetivos, los medios para alcanzarlos, los lapsos de tiempo requeridos y el balance riesgo/beneficio del tratamiento.
La prescripción de tratamientos debe basarse en principios de eficiencia y experiencia clínica.
En el tratamiento de la gota es fundamental incluir la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades asociadas (especialmente renales y cardiovasculares), aconsejándose estimación periódica de RCV mediante las herramientas disponibles, y manejo del mismo según las guías nacionales, preferiblemente en consenso con el Equipo de Atención Primaria u otros especialistas involucrados.
Se debería instruir al paciente y sus familiares, allegados o cuidadores, sobre las consecuencias articulares y extraarticulares de la enfermedad no tratada adecuadamente, las medidas de autocuidado articular y la autogestión, si fuera posible, del tratamiento de los ataques inflamatorios.
El profesional sanitario debe ofrecer información y fomentará en los pacientes con gota hábitos de vida saludables, así como su implicación en el control tanto de la gota como de otras comorbilidades.

13. Perspectiva del paciente

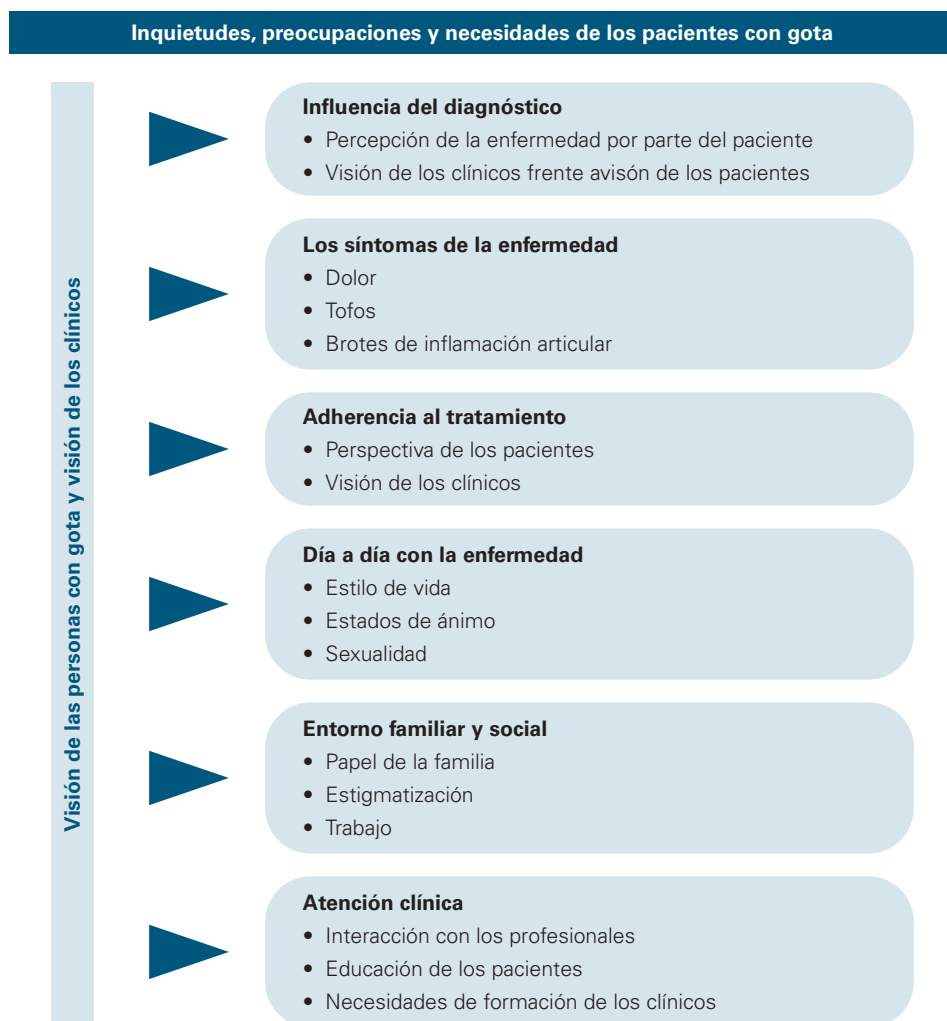
La obtención de información sobre cómo los pacientes con gota experimentan y perciben su estado de salud puede ayudar a los profesionales implicados en su cuidado a entender otros factores que influyen en el proceso de la enfermedad. En la elaboración de esta guía se ha incorporado la visión de los pacientes con gota mediante tres vías: 1) la participación directa de dos pacientes con gota en el grupo elaborador de la guía; 2) inclusión de una revisión sistemática de los estudios científicos existentes sobre la experiencia de los pacientes con GOTA y sus familiares y/o cuidadores, 3) inclusión de los principales resultados de un estudio cualitativo primario, llevado a cabo como parte de esta GPC, con pacientes que voluntariamente querían contar sus experiencias y preocupaciones.

Revisión de la evidencia

Se ha hecho una revisión de la evidencia científica disponible, priorizando los estudios realizados con metodología cualitativa para recoger las inquietudes, preocupaciones y necesidades de los pacientes con gota, sus familiares y cuidadores. Los objetivos son: explorar las percepciones, actitudes y experiencias con respecto al impacto que ha tenido el diagnóstico de la enfermedad en las personas con gota; evaluar sus experiencias sobre los síntomas de la enfermedad y sobre el proceso de tratamiento (con especial atención a la adherencia al mismo); valorar la influencia del estilo de vida en el desarrollo y transcurso de la gota; averiguar cuáles son las necesidades de información y educación con respecto a la enfermedad, y por último estimar la calidad de las relaciones sanitarias.

El proceso de análisis ha identificado cinco temas principales: 1) la influencia del diagnóstico; 2) los síntomas de la enfermedad; 3) la importancia de la adherencia al tratamiento; 4) el impacto de la enfermedad en el día a día; 5) la interrelación sanitaria, y 6) la atención clínica. Cada tema contiene diferentes hallazgos, como se evidencia en el mapa temático (figura 1). A continuación, se presentan los temas identificados y las conclusiones obtenidas.

Figura 1. Inquietudes, preocupaciones y necesidades de los pacientes con gota



El diagnóstico	
Percepción de la enfermedad por parte del paciente En el proceso de diagnóstico de la gota hay dos situaciones diferentes. Por un lado, están aquellos pacientes para los que la obtención del diagnóstico y el conocimiento y comprensión de las causas que producen la enfermedad, contribuyen a que puedan comenzar a procesarla y a buscar métodos para manejarla y adaptarse a ella. Hay, incluso, personas que tratan ellas mismas de identificar la causa de haber desarrollado gota porque piensan que eso les ayudaría a fijar el camino o las acciones que después realizarán para lidiar con la enfermedad^{258, 259}. Sin embargo, hay otro grupo de pacientes que muestra una gran reticencia a aceptar el diagnóstico. En un estudio se refleja el papel o rol que juega el ideal de masculinidad. Algunos hombres llegan a mostrar su rechazo ante acudir por primera vez al médico, tras el primer ataque agudo de gota, para evitar la “vergüenza” de admitir el dolor tan intenso que padecen; aunque eso conlleve una serie de consecuencias negativas en su bienestar físico y emocional, en las relaciones de familia y en el trabajo. También hay mujeres que no estaban dispuestas a aceptar inicialmente el diagnóstico de gota, de su médico de familia, debido a las creencias y el estigma que asociaban con el diagnóstico de la enfermedad²⁵⁰.	Q+, Q++ Q+
Visión de los clínicos frente a visión de los pacientes En estudios realizados con el objetivo de crear y validar nuevos criterios de clasificación para identificar la gota, sobresale la diferente visión entre los pacientes y los clínicos sobre qué características de la enfermedad tendrían que ser las más destacables. Los pacientes creyeron que la incapacidad para realizar tareas cotidianas y caminar, era una característica diagnóstica importante y la calificaron como alta, mientras que los médicos creían que no era en absoluto discriminatória. Los pacientes hicieron mayor hincapié en la gravedad de los síntomas de la gota, como el enrojecimiento, calor, inflamación y sensibilidad de las articulaciones, que impiden el sueño y el funcionamiento normal cotidiano. También dieron más importancia que los médicos a la respuesta al tratamiento y los desencadenantes de los ataques de gota. En contraste, los médicos tendieron a enfatizar las imágenes, la pauta de la afectación articular y su comportamiento a lo largo del tiempo. En general, los médicos se centraron más en los criterios de diagnóstico y los pacientes en los criterios de gravedad de la enfermedad²⁶⁰. Algunos estudios sugieren que, en el momento del diagnóstico, sería de gran utilidad para los médicos explorar las percepciones que tienen sus pacientes sobre la gota, ya que ciertas creencias comunes acerca de las causas y el manejo de la gota pueden interferir con el manejo efectivo de la enfermedad. De esta forma, el tiempo dedicado por los clínicos a corregir las suposiciones frecuentes acerca de que la dieta y el consumo de alcohol causan la gota y la vinculación del uso de medicamentos reductores de urato con una reducción de cristales en las articulaciones, promovería una percepción más precisa sobre la enfermedad y su manejo^{258, 261}.	Estudios descriptivos Q+, Estudios descriptivos
Los síntomas de la enfermedad	
Dolor Es el síntoma al que los pacientes conceden más importancia. Vivir con gota para muchos pacientes es vivir con dolor²⁶². Se describe como un dolor constante (“como un dolor de muelas constante”, “como si se hubiera roto el dedo del pie”), acompañado de hinchazón, enrojecimiento, calor, sensibilidad al tacto, rigidez, problemas de sueño²⁶²⁻²⁶⁴; y para algunas personas se expresa, incluso, el “deseo de amputarse el área afectada”^{265, 266}. Con todo ello el dolor también es el síntoma principal que lleva a los pacientes a buscar la ayuda médica para controlarlo y evitarlo²⁶⁷.	Q++, Q+ Q++

Tofos Algunos estudios destacan, especialmente, la importancia del impacto de la enfermedad en la vida del paciente en los casos de gota tofácea. La carga que la presencia de tofos añade a la enfermedad, en aspectos como el funcionamiento físico, social y psicológico, es la más comunicada por el paciente²⁶⁸. Brotos de inflamación articular Los pacientes recuerdan muy bien sus ataques de gota. Primero porque en ellos la relación con el dolor se da también de forma muy estrecha. De ahí que para muchos pacientes el recuerdo más nítido que conservan de sus primeros ataques es el del dolor, un dolor intenso que no olvidarán²⁶⁸. Otros destacan la gravedad y la duración de los ataques²³⁶. No obstante, hay pacientes que consideran que un ataque de gota lo que refleja es una acumulación ocasional de ácido úrico y que una vez que se resuelva el ataque no tendría que haber más cristales; ni por tanto habrá que preocuparse hasta que se produzca el siguiente episodio. De ahí que consideren que el tratamiento de la gota solo necesita centrarse en el ataque agudo. Si a esto se une el desconocimiento sobre los posibles efectos a largo plazo que la acumulación progresiva de cristales de urato ocasiona en las articulaciones, el riesgo de daño articular para estas personas puede llegar a ser irreversible (osteoartritis)²⁵⁰. Para otras personas los ataques de gota son asociados a una sensación de aislamiento. Se tiene miedo a salir a la calle por los propios síntomas y además se siente vergüenza porque se cojea y pueden verlos sus amistades. A esto se añade la imposibilidad de conducir. Se aumenta también la sensación de aislamiento social porque no pueden ir a ciertos eventos sociales y familiares (comidas, reuniones, fiestas, vacaciones, práctica de deportes o disfrute de eventos deportivos), a no ser que se planifique todo muy bien de antemano^{265, 266}.	Q+ Q+, Q++ Q+ Q++, Q+
Adherencia al tratamiento	
Perspectiva de los pacientes Hay una constante en el proceso de tratamiento de la gota y es la relativa a la adherencia al mismo. Las suposiciones de los pacientes acerca de los medicamentos que toman, las experiencias con la enfermedad y el nivel de satisfacción con la información que reciben sobre los medicamentos, influyen en su adhesión a los mismos. Para algunos pacientes, el conocimiento de las consecuencias que la enfermedad puede tener a largo plazo y la posibilidad de optimizar individualmente las dosis de los medicamentos para evitar nuevos ataques agudos, podrían ser factores determinantes para comprometerse a seguir el tratamiento. Si el paciente no sabe de la cronicidad de la gota será menos propenso a buscar tratamiento^{257, 269}. Para otros pacientes, tanto el hecho de percibir que ellos juegan un papel importante en el control de la enfermedad, como que los medicamentos son efectivos, les predispone a una mayor adherencia^{270, 271}. Hay pacientes que solo reconocen la importancia que tiene el tratamiento en la gota como enfermedad crónica, no la influencia que sus acciones personales puedan tener en el proceso²⁷². Entre los factores más destacables que facilitan la adherencia al tratamiento estarían: la necesidad de prevenir los ataques agudos de gota para evitar así ir a urgencias; librarse de la dureza y cronicidad del dolor, así como de las restricciones de la dieta; que no haya efectos secundarios (por el miedo a los mismos o los rumores que hay sobre ellos), y la confianza en los clínicos^{250, 262, 273}. Hay pacientes que reconocen que si a veces se “saltan” la medicación es por su preocupación al considerar que están tomando demasiado medicamentos debido a sus comorbilidades o por pensar que la medicación no es necesaria en ausencia de dolor^{250, 267, 274}. De esta forma la frecuencia, gravedad e impacto de los ataques agudos puede llegar a ser un factor importante para el paciente en la adherencia al tratamiento a largo plazo²⁶⁹.	Q+, Estudios descriptivos Q+, Q++

Por el contrario, una postura o percepción negativa o pesimista sobre la enfermedad está asociada a una gota mal controlada, menor adherencia al tratamiento y mayor discapacidad musculoesquelética²⁷⁵. Visión de los clínicos Desde el punto de vista de los clínicos entre los factores que influyen para que sus pacientes cumplan con la medicación estarían: el número de medicamentos concurrentes; los posibles efectos secundarios relacionados con la medicación; el apoyo del entorno familiar, y las propias cogniciones del paciente. También el dolor de un ataque de gota puede actuar como un fuerte factor motivador para la adherencia²⁷⁴. Según algunos clínicos el paciente tiene que responsabilizarse de su propia salud. El no cumplimiento adecuado de la prescripción y pautas del tratamiento, tal como se les indica, desemboca en episodios agudos y este efecto les produce desesperación y frustración. De ahí la importancia de la adherencia²⁶⁴.	Q++ Q+
Vivir día a día con la enfermedad	
Estilo de vida El estilo de vida de un paciente está ligado al proceso de la enfermedad. Algunos pacientes, aparte de ver que la adherencia a la medicación es un aspecto muy importante, consideran que hacer cambios y ajustes en el estilo de vida, como mantener una dieta saludable y estar físicamente activo puede contribuir a un mejor automanejo o autocontrol de su gota. También si hay temor al dolor los cambios en el estilo de vida resultan menos difíciles²⁶⁷. Sin embargo, una de las barreras más comunes para conseguir la eficacia del tratamiento es el incumplimiento de los cambios en el estilo de vida propuestos por los clínicos. Hay pacientes que se resisten a aceptar el diagnóstico de gota porque reconocerlo significa que a lo mejor hay hábitos de vida que tienen que cambiar y a eso no están dispuestos²⁵⁸. Según los médicos, los pacientes suelen comenzar siguiendo los consejos que se les ofrecen sobre los cambios necesarios en su estilo de vida. Sin embargo, a medida que la frecuencia de los ataques agudos de gota disminuye, se vuelven menos cumplidores con respecto a estas modificaciones. Así, aunque las pautas sobre la medicación son más fáciles de seguir, en la mayoría de los casos, la limitación del consumo de alcohol o las restricciones en la dieta son tareas más difíciles de mantener de forma prolongada²⁷⁶. La mayoría de los pacientes son conscientes de algunos de los potenciales desencadenantes de la enfermedad que tienen ciertos alimentos. Sin embargo, aun así, continúan tomando alimentos que saben que son perjudiciales^{236, 264, 273, 277, 278}. Estados de ánimo Algunos estudios han mostrado que la prevalencia de la depresión y la ansiedad es mayor entre las personas con gota que en población general; pero destacan el caso de la depresión por la influencia negativa que puede tener, no solo en la salud psicológica del paciente, sino también en aspectos como la adherencia al tratamiento y a las revisiones clínicas periódicas, lo que puede tener un impacto desfavorable en el manejo de la enfermedad. De ahí que la depresión pueda llegar a afectar negativamente en el automanejo de la gota²⁷⁹. La calidad de vida también se ve disminuida y es evaluada a través de las limitaciones funcionales físicas, emocionales y psicológicas, el deterioro de las relaciones sociales y las dificultades para la vida laboral^{263, 264}. Y algunos estudios descriptivos muestran que ciertas ideas que las personas con gota puedan tener sobre la enfermedad están asociadas con la percepción de un mayor riesgo de mortalidad, independientemente de otras variables clínicas y demográficas importantes²⁸⁰.	Q++, Q+ Estudios descriptivos Q+, Estudios descriptivos

Sin embargo, también emerge en algunos estudios el mensaje de que ante la frustración y la impotencia por la enfermedad hay una necesidad de enfrentarse a la realidad y aprender a vivir con gota. La aceptación de la enfermedad es el método común de afrontamiento mencionado por los pacientes²⁶². Sexualidad Los pacientes reconocen la influencia de los ataques de gota en la disminución del deseo de mantener relaciones sexuales. Los mayores problemas para tener relaciones sexuales se derivan de la relación existente entre el dolor articular agudo y crónico y el impacto físico y, sobre todo, emocional que supone tener gota en los momentos de intimidad^{273, 281}.	Q++ Q+
Entorno familiar y social	
Papel de la familia El soporte familiar es muy importante para los pacientes. Se demanda, principalmente, apoyo físico y afectivo, lo que se hace más necesario durante los ataques agudos de gota. A veces los pacientes perciben que los demás, no entienden la naturaleza de la gota y los efectos que tiene sobre ellos. Vinculado a la familia se destaca el temor de los individuos a que la enfermedad pueda ser sufrida también por otros miembros de su familia. Aunque si ellos han tenido un familiar cercano con gota la experiencia de estos les puede ayudar a lidiar mejor con la gota²⁶⁵. Además, la gota no sólo limita el estilo de vida y, por tanto, la calidad de vida de las personas afectadas por ella, sino también de los miembros de la familia y cuidadores que expresan sentimientos de infelicidad o culpabilidad disfrutando de las actividades sociales sin la participación del familiar con gota²⁶⁴. Estigmatización Muchos pacientes relatan que las personas que les rodean no saben realmente qué es la gota y qué es lo que significa tenerla. Para los pacientes la gota es una enfermedad grave y extremadamente dolorosa y por tanto se enojan cuando su entorno social no la toma en serio y la enmarcan de forma humorística²⁷⁸. Persiste la idea sobre el estigma que acompaña a la enfermedad. Esto hace que se intente ocultar el diagnóstico o incluso se mienta cuando se habla con los demás. De esta forma se evitan comentarios, chistes y asociaciones ridiculizadoras del paciente con facetas como la alimentación (ej. comidas familiares donde se hacen chistes por una dieta en la que incluyen mariscos y cerveza)^{258, 264-266}. Existe el temor para algunos pacientes de que la asociación que se hace de la gota con los excesos de ciertos alimentos y bebidas alcohólicas (es decir, con un estilo de vida poco saludable) sea visto por los demás como una enfermedad que se han auto provocado. Por ello hay que “soportar los síntomas” antes de acudir en busca de ayuda médica y recibir a cambio “críticas” o “reprimendas”^{250, 265}. Si en lugar de llamarse gota la enfermedad recibiera el nombre de artritis inducida por cristales de urato, la estigmatización y la percepción de la enfermedad cambiaría. Hay un estudio en el que dos grupos de población general responden a un mismo cuestionario con dos nombres diferentes. Si se habla de gota, la percepción es la de que se trata de una enfermedad causada por el inapropiado comportamiento del propio paciente al llevar una dieta inadecuada y consumir excesivo alcohol. Es una enfermedad etiquetada como vergonzosa desde el punto de vista social y cuyo tratamiento se centraría en intervenciones dietéticas. Si se habla de artritis inducida por cristales de urato, la causa de la enfermedad es vista como algo debido al envejecimiento de los pacientes; y se etiqueta como una enfermedad más grave y crónica que para su manejo necesita medicación a largo plazo²⁶¹.	Q++ Q+ Q++, Q+ Q+, Q++ Estudios descriptivos

El estereotipo de la gota puede también contribuir a que el paciente sienta vergüenza de su enfermedad y se aisle o lo aislen. Como el ejemplo de algunos grupos de personas (mahories) donde culturalmente la comida es un acto que forma parte de sus relaciones sociales y culturales y si un individuo está con un ataque de gota no puede participar²⁶⁶. Trabajo Son varias las dificultades que relatan los pacientes a la hora de hablar de su desempeño laboral. Entre las más destacables están, en primer lugar, la incompreensión de los jefes hacia la enfermedad²⁶⁶; después los impedimentos que añaden los ataques agudos, como no poder ponerse adecuadamente el uniforme y el calzado de trabajo^{264, 266}, y también todos los pacientes demandan la posibilidad de tener flexibilidad horaria, en cuanto a disponer de "días sin trabajar", sobre todo cuando hay ataques^{262, 265}.	Q+ Q+, Q++
Atención clínica	
Interacción con los profesionales Se concede un gran valor a las relaciones médico-paciente en todo el proceso de la enfermedad; pero son muy distintas las percepciones existentes sobre este aspecto entre unos y otros: Desde el punto de vista de los pacientes se enfatiza en la expresión "decir" <i>versus</i> "escuchar" durante las consultas. Los pacientes relatan que cuando van a las consultas es más para que les hable el clínico que para ser escuchados por él. Los profesionales adoptan un enfoque didáctico donde prima el "decir" a los pacientes qué es lo que tienen que hacer, más que "escuchar" sus experiencias con la enfermedad. A pesar de haber demostrado altos niveles de pericia profesional en el tratamiento de pacientes, los profesionales, a menudo, encuentran dificultad en utilizar un enfoque centrado en el paciente para la comunicación de la gota. Y como consecuencia de esto tienden a ofrecerles una información enfocada en cuestiones biomédicas que probablemente no se van a ajustar a las experiencias 'vivas' por los pacientes. Hay pocos intentos para evaluar e identificar la comprensión que tiene el paciente sobre las características de la gota o para la comprensión psicológica o impacto social de la condición en el propio paciente²³⁶. Desde el punto de vista de los profesionales estos clasifican en tres categorías las barreras que detectan en su relación con los pacientes: 1. La gestión de la enfermedad. Primero porque la propia historia natural de la gota (que comienza con poca frecuencia de episodios, luego continúa de forma progresiva aguda e insidiosa y, más tarde, se une el desarrollo de condiciones comórbidas) puede convertirse en una barrera para una gestión efectiva. El clínico puede tener dudas y realizar solo un tratamiento preventivo agudo en lugar del que corresponde a una enfermedad crónica. Segundo porque los clínicos describen que sienten poco control sobre los aspectos relacionados con el comportamiento de los pacientes. Esto les lleva a la frustración y la desesperación ante lo que consideran como una falta de responsabilidad de los pacientes por su propia salud y a la percepción de inutilidad en torno a la gestión de la gota. 2. El propio sistema sanitario. La limitación del tiempo que pueden dedicar a las consultas se ve como una barrera importante para ofrecer una asistencia sanitaria efectiva. El tiempo disponible para hablar con los pacientes es tan limitado que, restringe la posibilidad de trabajar en los cambios de comportamientos y la educación de los pacientes sobre la gota. 3. Las diferencias culturales. Las percepciones de los pacientes y su falta aparente de preocupación para responsabilizarse de su papel en el proceso se consideran cuestiones de base cultural. Además, hay países con diferentes grupos étnicos donde hay que tener muy en cuenta las diferencias en cuanto a creencias con la bebida y comida, por ejemplo, y en cuanto al idioma^{275, 277}.	Q++ Q++, Q+

Educación del paciente ¿De dónde obtienen los pacientes la información? Muchos la reciben por primera vez de parte de los médicos de Atención Primaria. Sin embargo, dependiendo del nivel de educación que tienen, a veces no entienden bien la información que se les ofrece. Se demanda más información y se necesita más educación del paciente. También un lenguaje claro y sencillo, que tenga en cuenta las diferencias culturales existentes. Entender, por ejemplo, que hay diferentes costumbres con respecto a la alimentación y a los nombres de los alimentos, para que no haya confusión^{250, 256, 264, 266, 274, 282, 283}. Aun así, también en algunos estudios los clínicos reconocen que ellos tampoco ofrecen suficiente información a sus pacientes sobre la gota y que la educación del paciente es muy importante para conseguir un manejo satisfactorio de la misma^{264, 284}. Otro emisor de información es la familia; más en aquellos casos en los que hay antecedentes de gota. Esta circunstancia, por un lado, ayuda porque el paciente recibe también apoyo, comprensión y refuerzo para corregir ciertos hábitos; pero por otro perjudica porque puede servir para perpetuar mitos e información errónea²⁶⁶. Hay que hacer aquí una distinción por lo que respecta a la gota en mujeres. Algunas mujeres no entienden bien la enfermedad y les resulta difícil encontrar información que les parezca relevante, ya que la mayoría está dirigida a los hombres. La gota tiene un gran impacto en la identidad de las mujeres y en sus roles y relaciones. Estos hallazgos son importantes para los profesionales de la salud que tratan con mujeres tanto con sospecha de gota como con un diagnóstico existente²⁶⁹. En general, la información adicional que los pacientes necesitan la buscan en los médicos, en otros profesionales clínicos, de otros pacientes o de internet²⁶⁷. Es curioso como en algunas ocasiones la consulta en internet o a algunas App hacen que cambien malos hábitos en cuanto a su dieta o al manejo de la enfermedad en algo que ni siquiera los médicos le habían dicho que hicieran^{258, 285}. Uno de los efectos beneficiosos de tener una mayor información y conocimiento de la enfermedad es la consciencia que toman los pacientes sobre la importancia de la medicación; no se piensa tanto en los efectos adversos y hay mayor adherencia al tratamiento. Los programas individualizados dirigidos a cambiar la percepción de la enfermedad podrían conseguir mejorar los resultados de estos pacientes. Algo ligado a la necesidad de que los profesionales adapten su mensaje según las necesidades individuales de cada paciente²⁷⁵.	Q+, Q++ Q+ Q+ Q++, Q+ Q+
Necesidades de formación de los clínicos Los clínicos también opinan sobre el nivel de conocimiento que tienen sobre la enfermedad. Reconocen que necesitan mejorar la formación continuada en este tema, tanto con respecto al manejo de la propia enfermedad (algunos la tratan, por ejemplo, como una enfermedad aguda en lugar de crónica), como a la información que luego puedan proporcionar a los pacientes^{274, 284}. Hay pacientes que cuando no obtienen suficiente información sobre la enfermedad por parte de los clínicos que los atienden, acuden a los farmacéuticos para suplir o cubrir la brecha existente. Sin embargo, cuando se explora el punto de vista de los farmacéuticos, la mayoría también informaron de una falta de formación profesional específica o educación profesional continua en el manejo actualizado de la gota²⁸⁶.	Q+, Q++ Q+

Estudio cualitativo

Con el objetivo de indagar en las experiencias con la enfermedad de los pacientes con GOTA dentro de nuestro contexto cultural, se ha realizado investigación cualitativa primaria, utilizando la técnica de grupo de discusión. La información obtenida se transcribió y categorizó para interpretar los resultados. Así se pudieron identificar y analizar las cuestiones que son más relevantes para estos pacientes. Todo ello se utiliza para completar la información anterior obtenida con la revisión sistemática de la literatura.

Las conclusiones más importantes de la investigación cualitativa se sintetizan a continuación:

Categorías	Análisis
Diagnóstico	El origen y la explicación de la gota Para la mayoría de los pacientes, el recuerdo y la identificación de su primera vez con un ataque de gota está ligado a la sintomatología y al momento en que se produjo. Y esto suele coincidir o bien con la realización de un ejercicio físico o con una situación de estrés. Muchos coinciden en que el estrés y los problemas personales o preocupaciones graves juegan un importante papel en el proceso de desencadenar el ataque. Y la idea es recurrente, vuelve y vuelve. <i>“La primera vez me pasó después de hacer ejercicio.”</i> <i>“El principal origen de mis gotas ha sido los estrés que he pasado.”</i> <i>“Por temas de estrés he tenido crisis, más o menos, cada seis meses.”</i> <i>“En las situaciones de estrés, aumenta.”</i> En la búsqueda de los estudios publicados aparecía el papel o rol que juega el ideal de masculinidad y cómo algunos hombres muestran su rechazo para acudir al médico, por “vergüenza”, tras el primer ataque agudo de gota. Ahora en el discurso de los pacientes han aflorado también algunas reflexiones que de cierta manera podrían interrelacionarse y que tienen que ver con la construcción que hacen sobre el origen de la gota y su entendimiento acerca de la etiología de la enfermedad. Los pacientes se preguntan por qué la gota es más frecuente en los hombres que en las mujeres. <i>“No es una cuestión sexista, pero por qué los hombres tenemos más gota que las mujeres, cuando los hombres siempre hemos hecho más ejercicio que ellas.”</i> <i>“Por qué hay más hombres que mujeres.”</i> <i>“A lo mejor es porque cuando están con el periodo eliminan por ahí impurezas.”</i> Algunos hombres con gota crean un modelo de lo que es normal o de cuál es el patrón ideal que influye en la aparición de la enfermedad. Y el que se manifieste más en hombres no les cuadra, porque los comportamientos que influyen en la salud de los hombres se relacionan con su ideal de masculinidad. A la mujer se le asigna la etiqueta de debilidad física mientras que al hombre se le confiere el atributo de fuerza.

Diagnóstico (cont.)	El proceso del diagnóstico y los especialistas implicados El proceso de diagnóstico está descrito de forma diferente dependiendo de varias cuestiones fundamentales. El camino más fácil es aquel que recorren los pacientes que ya tienen antecedentes familiares de gota, porque los síntomas se identifican más fácilmente y porque la derivación a un reumatólogo se hace antes, lo que les permite obtener una definición de su cuadro clínico de forma más rápida. Los pacientes de más edad y aquellos en los que se relacionan los síntomas con una posible consecuencia de haber realizado un determinado ejercicio físico comentan “los errores” de comenzar con especialistas que nada tienen que ver con reumatología. La mayoría de ellos han recorrido un camino largo de diagnósticos incorrectos hasta alcanzar el de gota. <i>“En derivarme a reumatología tardaron bastante.”</i> <i>“Mi hermano sí que ha tenido ataques de gota.”</i> <i>“Mi padre toda la vida con ácido úrico. Y con 28 años salí del trabajo y me tomé unas cervezas sin alcohol con un compañero, ... me acosté y cuando me levanté y no podía andar. Tenía el tobillo..., estuve varios meses tratándolo como un esguince y al final hubo alguien que se le encendió una bombilla y eso, ... mi error es pensar que esto lo trataba un internista...y seguí mal, ... hasta que di con el reumatólogo.”</i>
Síntomas	Los síntomas físicos del día a día La cronicidad de la enfermedad se traduce en una convivencia con algunos síntomas que pueden aparecer de forma recurrente y que se encadenan unos con otros; algo que afecta muy negativamente a todos los pacientes. Por una parte, está el dolor; pero como un síntoma pueden ser también la forma mediante la cual el paciente describe su problema, tiene dos versiones diferentes. Hay un dolor que está indiscutiblemente ligado a la aparición y recurrencia de los ataques de gota, con el que es más difícil convivir. Y hay otro dolor que dura menos y que se manifiesta a la hora de comenzar las actividades diarias y que es más fácil de manejar. La característica común de ambos tipos de dolor es la discapacidad funcional que conlleva. <i>“No podía mover las piernas ni un centímetro y aquello tuvo un efecto para mí enorme; ...eso me asustó y acudí al hospital.”</i> <i>“He tenido que estar ingresado dos veces porque no podía con el dolor de la rodilla, y dolor sin andar.”</i> <i>“He tenido problemas en los tobillos, de ir andando y como tropiece rabiarme.”</i> <i>“Cuando me levanto no me puedo mover, ... hasta que no camino un poco.”</i> Otros síntomas que se enfatizan son los de inflamación–hinchazón–enrojecimiento. También esto les puede afectar mentalmente de forma negativa a las personas con gota porque lo perciben como un factor que les reduce, principalmente, su calidad de vida. <i>“Todo comenzó como si fuera una luxación en la parte del tobillo, y en el dedo gordo del pie. Luego empezó el otro tobillo y empezó a ir a más, hasta que comienzo a andar con las piernas rígidas, ... la hora de caminar es increíble, se me hincha la rodilla como si fueran tres.”</i> <i>“Yo empecé que se puso rojo el dedo del pie, ... hasta que un día no podía andar.”</i>
Tratamiento	Encontrar el mejor tratamiento porque es el más efectivo En la experiencia de los pacientes la elección del tratamiento farmacológico juega un papel fundamental. El objetivo para ellos es encontrar un medicamento que les ayude a recuperar la salud, la funcionalidad física y el poder así vivir una vida como si no tuvieran la enfermedad, una vida normal. Lo que se traduce en poder mantener un funcionamiento social también normal. En una enfermedad como la gota el tratamiento está fuertemente relacionado con la esperanza de curar la enfermedad sin que esto lleve asociado una carga importante de efectos secundarios.

Tratamiento (cont.)	<i>“Cuando ya sabes lo que te pasa y tienes un tratamiento tienes más tranquilidad.”</i> <i>“Yo el miedo que tengo es al futuro. El ver si tanto tratamiento, tantos años, no me va a hacer daño, es lo que me da miedo.”</i> <i>“Yo, no he notado nada de efectos secundarios.”</i> <i>“He estado durante 40 años bien, muy bien con la medicación, sin casi medicación al final, y ahora cuando me han dado medicamentos muy fuertes para el cáncer no puedo más, ... con dolores muy fuertes.”</i> Cumplimiento del tratamiento La importancia de la adherencia al tratamiento se bifurca en dos discursos diferentes. Hay que distinguir qué parte corresponde al tratamiento farmacológico y cuál a las medidas no farmacológicas. Por lo que respecta a la medicación, uno de los argumentos fundamentales que influye en la adherencia de los pacientes al tratamiento es el miedo a los ataques de gota. Dejar de seguir el programa de tratamiento puede tener consecuencias amargas. Esto es lo que les hace comprometerse con el cumplimiento de la medicación. <i>“El error que cometí es dejar la medicación, ... se va acumulando el ácido úrico y llega un momento que se va quedando ahí y... llega el ataque.”</i> <i>“He empezado a tomármela más en serio y he empezado a ser más cumplidor de las normas que me mandan.”</i> El aspecto relacionado con las medidas no farmacológicas suele tener un denominador común. La dificultad estriba en cumplir con las medidas dietéticas aconsejadas. La renuncia o limitación de ciertos alimentos y bebidas es más difícil de aceptar. Todos los pacientes coinciden en la existencia de los consejos clínicos o de la información que ellos han obtenido a través de otras fuentes como internet; pero también la mayoría sigue sin tener tan claro la verdad que hay detrás o, más importante aún, si el no cumplimiento de estos consejos alimentarios influye en la mejoría de su gota. Se constata así un hecho recurrente en muchas de las enfermedades que tienen alternativas de tratamiento no farmacológico: es más fácil “tomar una pastilla” porque los efectos son más rápidos. <i>“Sigo sin respetar escrupulosamente lo que no hay que comer, pero a base de alopurinol y la colchicina llevo ya sin ataques de gota año y medio o más.”</i> Automedicación Hay una peculiaridad que destaca en el discurso de algunos pacientes. Ante el miedo y desesperación a los ataques agudos han escuchado las recomendaciones de los clínicos sobre qué medicamentos pueden tomar y cómo manejar los ataques. Estaríamos pues ante pacientes informados. Sin embargo, en la práctica hacen adaptaciones de esa información y recomendaciones de una forma <i>sui generis</i> para conseguir más eficacia y rapidez en la solución del problema. Es lo que sucede con el uso de la colchicina y las decisiones propias que hacen con su dosificación, por ejemplo. <i>“Con la colchicina ya sabemos lo que tenemos que hacer, para dentro dos pastillas, y luego en otro rato, otras dos y así, y eso te provoca una diarrea, lo pasas fatal, estás como 12 o 24 horas que no puedes con la vida y luego ya...”</i> <i>“Hay que intentar regularse también uno a sí mismo.”</i> <i>“Como sabes que la colchicina te provoca vómitos y diarrea, te la tomas”</i>
--------------------------------	---

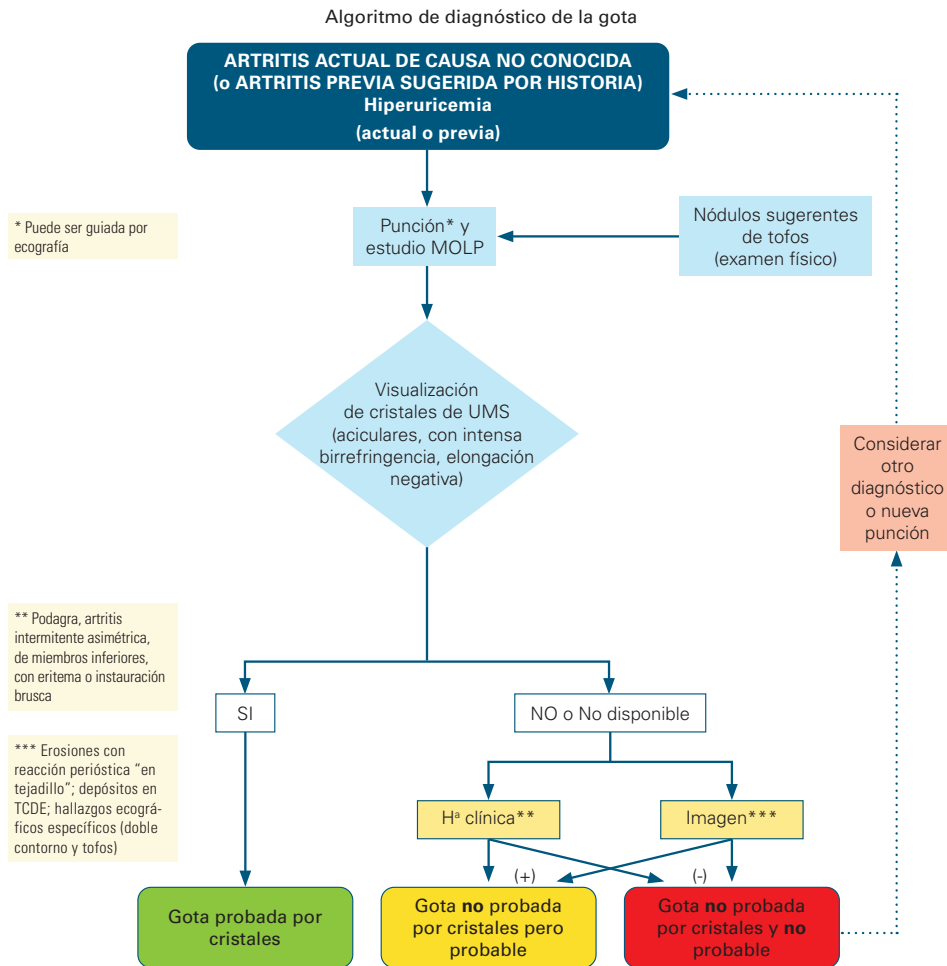
Tratamiento (cont.)	La búsqueda de soluciones y tratamientos alternativos Que el tratamiento debería ser individualizado teniendo en cuenta las características de cada paciente, sí, debería ser lo ideal. Pero por qué no probar lo que a otras personas parece que le funciona o “les va bien”. Se recibe información sobre historias personales que aseguran resultados sorprendentes. Se abre así para algunas personas con gota un horizonte de remedios caseros ancestrales, ingredientes secretos y consejos transmitidos sobre los últimos descubrimientos, sin fundamento científico ni clínico alguno, en los que se pone la esperanza de que funcione para ellos. <i>“Cuando estás que te duele buscas y haces cualquier cosa, lo que quieres es quitártelo.”</i> <i>“Que le va muy bien a fulanito, ... ¿por qué no lo haces tú?”</i> <i>“Bebe vino blanco, tinto no, que con el blanco no te da.”</i> <i>“Como desde año y medio no se me quita el dolor busco lo que sea.”</i>
Vivir con Gota	Comprender el significado de la enfermedad. Enfermedad estigmatizada Hay un componente de la enfermedad que termina por afectar emocionalmente a todos los pacientes. Es la estigmatización que socialmente rodea al hecho de padecer gota. Los pacientes perciben que para los demás es como si los culpables de tener gota fueran ellos mismos. Las comidas familiares, la planificación de los viajes de vacaciones, el ambiente laboral y las relaciones con el jefe y los compañeros, por citar algunos ejemplos, se convierten en situaciones angustiosas para ellos. Como se considera que la batalla en estas situaciones es una causa perdida, y para no estar siempre en el centro de las burlas de su entorno social y familiar, se opta por silenciar los síntomas o sensaciones que experimentan. <i>“La familia interpreta que yo me lo gano a pulso... entonces yo no cuento penas, ... todos los cercanos interpretan que yo hago cosas que no debería hacer.”</i> <i>“Si te ven tomando una cerveza: ¡qué haces, si tú no puedes!!”</i> <i>“La gota, la gota, ya estás con la gota. Tú es que te pones ciego a comer y beber.”</i> <i>“A mí, mi jefe me dice: ¡qué otra vez nos hemos pasado!!”</i> <i>“Me llevan los demonios cuando alguien dice: ¡tienes enfermedad de ricos!”</i> <i>“Mi mujer me mira y dice: ¡ya estás otra vez!!... y cuando nos vamos a ir de viaje: ¡a ver si ahora te vas a poner con el ataque!, ... ¿te va a dar o no te va a dar?”</i> Adaptación Adaptarse a una enfermedad crónica como la gota requiere tiempo. Los pacientes pasan por distintas fases de afrontamiento y no existen plazos predecibles de tiempo para completar ese proceso; pero poco a poco después de sus experiencias descubren recursos para afrontar las fases negativas de la enfermedad y luchan por conseguir que ésta no se adueñe de sus vidas. En las personas con gota se descubre una capacidad de adaptación y resistencia de la que a veces no son conscientes. <i>“He sido gotoso toda mi vida y le he cogido cariño a la gota, ... trato de ver las partes positivas y lo positivo de la gota es que es una enfermedad que te avisa.”</i> <i>“Sé que el ataque me puede dar en cualquier momento... y asumo que es así.”</i>

Vivir con Gota (cont.)	Modificación de los hábitos de vida El cambio o modificación de ciertos hábitos de vida es una de las cuestiones más difíciles para los pacientes. La mayoría de las personas con gota tienen claros los objetivos que van a conseguir con la medicación. No sucede lo mismo con lo que atañe a los cambios en el estilo de vida que proponen los clínicos. Sobre todo, en el aspecto de los alimentos y bebidas. El principal obstáculo es que no ven clara la relación que existe con el empeoramiento de sus síntomas ni los beneficios o recompensas que se obtienen si realizan cambios. Una explicación estaría en que las personas viven en un contexto donde, en el proceso de socialización e intercambio de relaciones con los demás, ciertos comportamientos con los alimentos y bebidas establecen modelos y normas que se convierten en hábitos de un estilo de vida. <i>“Yo creo que aún la alimentación siendo importante no es fundamental, siempre que no te tomes atracones.”</i> <i>“Espero conseguir una solución para seguir comiendo todo lo que quiera ...”</i> <i>“Me prohibió la cerveza y ya harto de que se pasaran los meses y sin beber y sin que se bajara el dolor ni un poquito, ... y me fui de vacaciones y dije: ¡se acabó! y desde entonces me bebo todos los días mis cinco cervecitas y estoy igual, ni más ni menos.”</i> <i>“A mí que no me quiten cuando estoy haciendo la comida o la cena, mi cervecita, a mí que no me la quiten.”</i> Cuando los pacientes obtienen información sobre la importancia de la actividad física en el pronóstico de la gota la decisión al respecto es más fácil. Coinciden en convertir el ejercicio en un hábito e introducen alguna actividad física regular en su rutina diaria. <i>“Andar me está viviendo mejor.”</i> <i>“Yo he comenzado a andar ahora.”</i> Actividad laboral La enfermedad afecta también a la esfera laboral. Las limitaciones físicas influyen en la capacidad funcional de trabajar. Dependiendo del paciente y de su situación personal y anímica los cambios en cuanto a continuar con la actividad profesional o interrumpirla irán en un sentido o en el otro; aunque predominan las posturas de mantenerse activos en el puesto de trabajo. <i>“No se puede dejar de trabajar porque se necesita el trabajo para comer.”</i> <i>“He ido a trabajar con muletas.”</i> Actitud ante el futuro Cuando la gota se percibe como una enfermedad que va a convertirse en compañera de viaje no siempre el futuro se ve con optimismo. Si la enfermedad no se controla no desaparece el miedo ante ella. El momento presente y el futuro se desdibujan y los argumentos de superación se tambalean. <i>“El futuro... Yo si sigo así lo veo muy mal.”</i> <i>“Yo lo que veo es que tiene un coste para la sociedad, el tiempo que están que no te lo diagnostican, el tiempo que estás de baja...si estuviera bien encaminado el proceso: a quién te tiene que derivar, ... si los reumatólogos tuvieran más formación”.</i>
-------------------------------	---

Proceso asistencial	Relación con los clínicos La relación que mantienen los pacientes con los clínicos es un tema recurrente a lo largo de todo el discurso y es un tema complejo. Médicos y pacientes perciben, interpretan y experimentan esta relación de forma diferente, por lo que es importante razonar sobre cómo se construye y cómo se deteriora la relación. El factor más influyente para cimentar la comunicación es la confianza y en este caso hay varios escenarios posibles. Para algunos pacientes la comunicación no solo se centra en la enfermedad, sino también en la persona. Y entonces saben que pueden contar con su médico en los momentos más difíciles. <i>“Si te dicen: tranquilo que en 24 horas va a ir mejor. Si encuentras un profesional que está pendiente, que excede su trabajo, que te lo explica, y que si tienes cualquier crisis puedas llamarle.”</i> <i>“Ahora que he dado con una buena reumatóloga sí que me siento aliviado, mejor, ... ha conseguido lo que no han conseguido otros. Hay cosas que yo siento que van mal (comida) y lo dejo de tomar.”</i> <i>“Cuando das con un buen reumatólogo, la verdad te soluciona la vida.”</i> Para otros pacientes el médico como profesional es situado en una posición de superioridad y la calidad asistencial percibida es entonces menor. <i>“Yo no soy quien para decirle al médico lo que tiene que hacer, ... pero le diría por qué no me quita la pastilla a ver si ya no me sube el ácido úrico.”</i> Necesidad de información sobre la enfermedad El mensaje principal es que los pacientes destacan la necesidad de que se les proporcione más información sobre el manejo de la gota. Los pacientes acuden a la consulta primero porque tienen un problema de salud y a la vez motivados por el desconocimiento de saber qué es lo que les sucede y qué solución hay. Para que la relación médico-paciente se desarrolle de forma positiva es necesario proporcionar información asistencial a los pacientes. Y este es un factor determinante para que las expectativas de las personas con gota se resuelvan de forma satisfactoria. Sin embargo, lo que muestra la realidad es que se detecta una falta de información sobre el porqué de tomar o no tomar algunos medicamentos, o sobre lo que la enfermedad hace en el cuerpo de la persona. Y se enfatiza también en la falta de una información personalizada; y en que el paciente tiene que buscar por su cuenta la información en los canales más asequibles que tenga. <i>“A mí nunca me ha explicado nada nadie sobre los medicamentos. Los cristales te van erosionando por dentro y eso no nos lo suelen contar.”</i> <i>“Nunca me han dicho tiene usted el ácido úrico alto, nunca.”</i> <i>“Y te metes en internet y no te viene gran cosa.”</i> <i>“Yo he llegado a la conclusión de que, si me meto en internet para buscar algo, salgo con la cabeza... y digo: se acabó.”</i> Pacientes de poca fe Los pacientes demandan más investigación sobre la gota. Desde su punto de vista es como si los experimentos clínicos se hubieran estancado en el tiempo. Para ellos, la gota es una enfermedad antigua y parece que los tratamientos existentes en la actualidad son los mismos que han sido utilizados y aceptados sin más cuestionamiento desde hace años. Para ellos hay una necesidad de que se investigue más y saber cuál es el origen de la enfermedad y qué es lo que la provoca. Les faltan respuestas. <i>“No se investiga mucho, porque si no habrían inventado algo nuevo. Estamos tomando colchicina desde hace cuarenta años.”</i> <i>“No utilizar un tratamiento de hace 50 años... debían de tenerlo un poco más estudiado.”</i> <i>“Siendo una enfermedad aparentemente de reyes y tan antigua, hay muy poca investigación.”</i>
---------------------	--

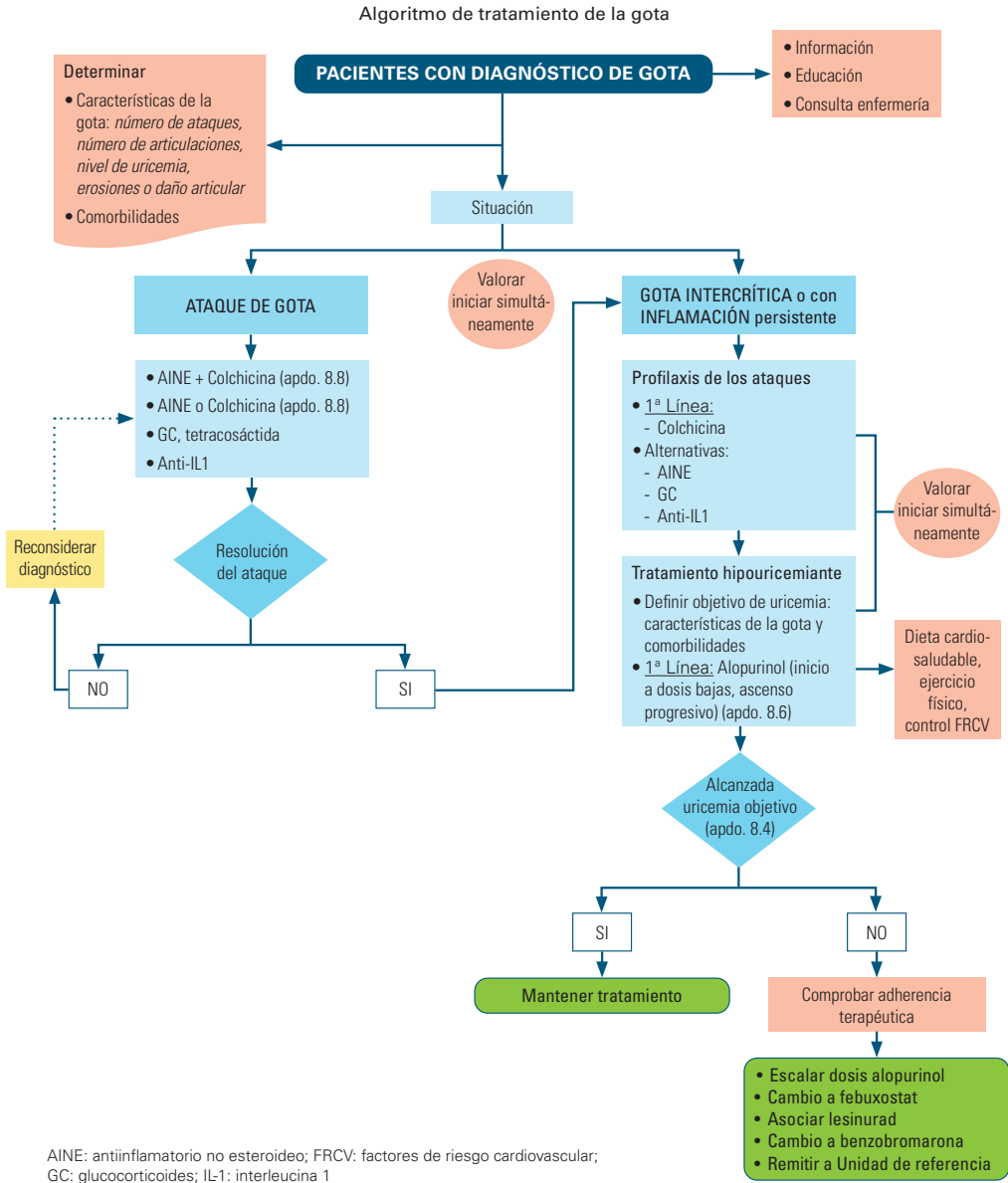
Estrategias diagnósticas y terapéuticas

Algoritmo 1



MOLP: microscopio óptico de luz polarizada; UMS: urato monosódico

Algoritmo 2



15. Difusión e implementación: propuesta de indicadores

Estrategia de difusión

El objetivo de lograr la adherencia de los profesionales sanitarios hacia las recomendaciones de una Guía de Práctica Clínica comienza con la estrategia de difusión de la misma. El programa para implantar la guía para el manejo de pacientes con gota incluye las siguientes intervenciones:

- Divulgación sobre la finalización y disponibilidad de la guía a través del boletín del socio en la web de la Sociedad Española de Reumatología.
- Difusión de la guía en formato electrónico en la página web de la Sociedad Española de Reumatología.
- Difusión de la guía en redes sociales: Twitter, LinkedIn y Facebook de profesionales.
- Presentación institucional de la guía en las distintas sociedades científicas implicadas.
- En todas las presentaciones se destacará el material informativo realizado para el paciente con el objeto de favorecer su distribución entre todos los profesionales sanitarios y así a su vez entre los pacientes con este problema de salud.
- Publicación de la guía en revistas científicas.
- Distribución dirigida y efectiva a los colectivos profesionales implicados (reumatólogos, nefrólogos, radiólogos, médicos de familia y enfermeras especialistas en reumatología) para facilitar la diseminación.
- Evaluación de la efectividad de la implantación, estableciendo sistemas de apoyo a la decisión clínica, integrando la guía y los indicadores seleccionados en el programa informático utilizado en AP.
- Presentación de la guía en actividades científicas (congresos, jornadas, reuniones).

Propuesta de indicadores

El manual del instrumento AGREE II señala la importancia de la elaboración de indicadores que permitan conocer y valorar el cumplimiento de las principales recomendaciones de la guía.

El propósito de los autores ha sido proporcionar una herramienta útil a los profesionales interesados en la evaluación de la atención al paciente con gota. Se trata de medidas cuantitativas que si se obtienen con periodicidad permiten monitorizar la evolución en el tiempo de estos pacientes. Los responsables de la evaluación del impacto de la GPC y de la atención a los pacientes deberán elegir las fuentes de información adecuadas y el período de tiempo más conveniente al que se refiere cada indicador (tabla 11).

Tabla 11. Indicadores propuestos

Área	Tipo de indicador	Nombre del indicador	Dimensión de la calidad	Nivel asistencial*
Derivación	Proceso	Porcentaje de pacientes con hiperuricemia y artritis intercurrente tras un año de tratamiento que no responden adecuadamente.	80 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con anamnesis de factores asociados a hiperuricemia modificables (obesidad, etanol).	90 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con evaluación de función renal y hepática.	100 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con evaluación de riesgo cardiovascular.	100 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con anamnesis de medicamentos asociados a hiperuricemia.	80 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con Rx simple de las articulaciones que muestran limitación en la exploración física.	90 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con exploración completa de posibles tofos subcutáneos.	80 %	2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con datos sobre número de episodios de gota en año previo.	80 %	1,2
Evaluación	Proceso	Porcentaje de pacientes con diagnóstico específico: imagen (eco-TCDE específica) o microscopía.	80 %	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes graves (poliarticular, tofos o daño estructural) que inician tratamiento hipouricemiente.	100 %	1,2

Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que alcanzan dosis máxima eficaz tolerada de medicamentos.	90 %	2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que alcanzan nivel adecuado de uricemia.	90 %	1,2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes que tienen al menos un control anual clínico con uricemia.	100 %	1,2
Tratamiento	Proceso	Porcentaje de pacientes con evaluación de ataque desde última revisión.	100 %	1,2

16. Líneas de investigación futura

En el proceso de elaboración de la guía se han encontrado algunas áreas prioritarias de investigación futura:

Hiperuricemia asintomática

- Hacen falta estudios sobre la influencia de la hiperuricemia en la aparición de gota, estratificando por tiempo de inicio de uricemia, estratos de uricemia, presencia actual de depósitos y antecedentes familiares como factores de predisposición.
- Es necesario realizar estudios sobre el desarrollo de depósitos y aparición de inflamación en pacientes que inician hiperuricemia.
- Se necesita investigar en el coste-eficacia de la intervención sobre hiperuricemia con o sin depósito de urato.

Riesgo cardiovascular

- Hacen falta estudios sobre el efecto del tratamiento hipouricemiante en la incidencia de eventos cardiovasculares/renales: efecto de clase (mecanismo de acción); efecto de medicamento (distintos IXO o distintos uricosúricos); efecto de dosis (y corrección farmacocinética en alopurinol), y efecto de la eficacia (uricemia alcanzada, estratos de uricemia). Estudios prospectivos de cohortes o casos/control (seguidos vs. no seguidos)
- Son necesarios más estudios sobre el efecto del tratamiento con colchicina (dosis, duración de la profilaxis), sobre la tasa de ataques, la señal Doppler ecográfica, parámetros inflamatorios e incidencia acumulada de eventos cardiovasculares, corregida por otros factores de riesgo o características de la enfermedad.

Diagnóstico

- Es necesario realizar estudios sobre el coste-eficacia del empleo de la ecografía frente a otras modalidades (clínica primaria/clínica especializada/especializada o laboratorio con microscopía).
- Se necesita investigar en la rentabilidad del empleo de técnicas de imagen en la toma de decisiones terapéuticas.

Tratamiento

- Son necesarios estudios sobre el efecto de co-intervención (control de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia) en la incidencia acumulada de eventos vasculares en pacientes con gota.
- Es necesario realizar estudios de reducción de costes sanitarios (empleo de recursos urgencias/visitas atención primaria/visitas atención especializada/ingresos hospitalarios) del control adecuado ("treat to target" o tratamiento en diana terapéutica).
- Se necesitan estudios sobre el efecto de la estrategia T2T en otros costes: sociales, laborales y personales. Especial énfasis en reducción de costes laborales (empresa por absentismo o presentismo) y sociales (reducción del impacto económico en el INSS por incapacidades laborales transitorias/permanentes).
- Hacen falta estudios sobre dianas óptimas de uricemia.
- Sería recomendable tener estudios sobre distintos tratamientos de prevención (AINE/colchicina/corticosteroides) en tanto a eficacia y seguridad. El empleo de prevención frente a otras medidas (escalada muy lenta y progresiva con alopurinol) podría incluirse como rama de control activo.
- Debería explorarse el beneficio de iniciar tratamiento de prevención (colchicina) durante los ataques, o tratamiento completo (del ataque + colchicina + inicio de escalada de tratamiento hipouricemiante), evaluando eficacia, seguridad e impacto en la adherencia.

ANEXOS

Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Tabla 12. Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN^{287, 288}

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Investigación cualitativa^a

^a Esta categoría incluye los estudios de metodología cualitativa y no está contemplada por SIGN. Los estudios incorporados han sido evaluados a nivel metodológico, incluyéndose en esta categoría aquellos estudios más rigurosos.

Grados de recomendación ^b	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4 ; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
√^c	Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

^b Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.

^c En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Q+, Q++	Evidencia extraída de estudios cualitativos relevantes y de calidad. Esta categoría no está contemplada por SIGN.
----------------	---

Tabla 13. Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre Diagnóstico.

(Adaptación de NICE del sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford)^{287, 289, 290}

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1 .
Ib	Estudios de nivel 1 .
II	Estudios de nivel 2 . Revisión sistemática de estudios de nivel 2 .
III	Estudios de nivel 3 . Revisión sistemática de estudios de nivel 3 .
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.

Estudios de Nivel 1	Cumplen: • Comparación enmascarada con una prueba de referencia ("patrón oro") válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de Nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

Grados de Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Tabla 14. Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre Seguimiento/Pronóstico.

(Modificación según Rector* de la Adaptación de NICE del sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford)^{287, 289-291}

Niveles de evidencia científica	Tipo de evidencia científica
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1 .
Ib	Estudios de nivel 1 .
II	Estudios de nivel 2 . Revisión sistemática de estudios de nivel 2 .
III	Estudios de nivel 3 . Revisión sistemática de estudios de nivel 3 .
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de Nivel 1	Cumplen: • Comparación enmascarada con una prueba de referencia ("patrón oro") válida (No aplica). • Espectro adecuado de pacientes.

Estudios de Nivel 2	Presentan sólo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro) (No aplica). • Valoración de la prueba al seguimiento no enmascarada a valoración clínica o gold estándar si lo hubiera (Adaptada). • Pérdidas al seguimiento (Rector 2012). • Análisis secundario derivado de datos recogidos para otros fines (Rector 2012). • Diseño retrospectivo (Adaptada). • Estudios casos-control (No aplica).
Estudios de Nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

*Modificada incorporando para la evaluación de la calidad alguno de los ítems de Rector 2012291.

Recomendación	Evidencia
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Anexo 2. Información para pacientes

Aprendiendo a convivir con la Gota



Está disponible también en
formato electrónico en la
página Web de la
Sociedad Española de
Reumatología (SER):
www.ser.es.



Información para el paciente

Preguntas y respuestas para las personas que tienen
gota, sus familiares y cuidadores.

 **Sociedad Española de
Reumatología**

Aprendiendo a convivir con la Gota

Información para el paciente

Preguntas y respuestas para las personas que tienen gota, sus familiares y cuidadores.

Esta información ha sido realizada por la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y el Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con gota. Está disponible en formato electrónico en la página Web de la Sociedad Española de Reumatología (SER): www.ser.es. En esta página puede consultarse, además, la versión completa de la Guía.

Coordinación clínica

Dr. Enrique Calvo Aranda
Dr. Alejandro Prada Ojeda

Coordinación desde la UI

Petra Díaz del Campo Fontecha

Agradecimientos

Al Dr. Federico Díaz González, Dr. Fernando Pérez Ruiz, Iván Fernández Alonso y Luis Mora Callejas por la revisión de esta información.

Edición: 2020

Ilustraciones: Lidia Lobato Álvarez, Álvaro Lobo Machín

Maquetación: Álvaro Lobo Machín

Edita: Unidad de Investigación (UI).

Sociedad Española de Reumatología

Marqués del Duero, 5, 1ª planta. 28001, Madrid. España

00 Índice

01 Presentación	07
02 Diagnóstico de la enfermedad	09
¿Qué es la gota	09
¿Es lo mismo tener el ácido úrico alto en la sangre que tener gota?	10
¿Cuáles son las causas que la producen?	11
¿Cuáles son los síntomas?	11
¿Qué articulaciones pueden verse afectadas?	12
¿Afecta a otros órganos del cuerpo además de a las articulaciones?	13
¿Cómo se diagnostica?	14
03 Tratamiento y seguimiento de la gota	17
¿Cómo manejar los ataques agudos?	17
¿Cuáles son las opciones de tratamiento crónico de la gota?	18
¿Cómo bajar el ácido úrico en sangre?	21
¿Qué efectos secundarios pueden tener los tratamientos...?	21
¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?	23
¿Puede uno curarse sin medicamentos?	25
¿Cuál es la evolución de los pacientes con gota?	25
04 Vivir con gota	27
¿Qué debo tener en cuenta cuando acuda al centro de salud o si voy al hospital?	27
¿Qué consejos sobre cuidados en la vida diaria debo seguir?	28
Reposo o ejercicio	28
Alimentación: comida y dieta	29
Hidratación	32
Dejar de fumar	32
Dejar de consumir alcohol	33
Entorno familiar y laboral	34

Estados de ánimo	35
Controles clínicos	36
Manejo de posibles complicaciones	38
Precauciones en cirugías y/o ingresos hospitalarios	38
Enfermedades relacionadas con la gota	39
Manejo de riesgo cardiovascular en pacientes con gota	39
05 Más información y recursos adicionales	41
¿Dónde puedo aprender más sobre la gota?	41
Recursos de internet	41
Términos médicos	42
06 Anexos	46

01

Presentación

La información que recoge esta Guía está orientada a personas que tienen gota, también a sus familiares y cuidadores. Le podrá ayudar a conocer más esta enfermedad, para que pueda cuidarse mejor y aumentar así su calidad de vida. Puede que tenga que leerla varias veces o utilizar las diferentes secciones dependiendo de cuándo necesite la información.

Este documento recoge información sobre la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento; además incluye consejos sobre cómo puede manejar la enfermedad en su día a día y otros recursos de utilidad como los contactos de asociaciones de pacientes o recursos de Internet. Debe tener en cuenta que toda la información recogida aquí no sustituye la opinión ni los consejos de su médico o de otros profesionales como enfermeras especializadas. Se trata de un documento que le ayudará a complementar la información ofrecida por el equipo sanitario que le atiende.

Disponer de una definición válida de qué es la gota va a ser de gran utilidad para entender su importancia clínica y sus posibles complicaciones, así como los tratamientos de los que se dispone para tratarla. La gota es una enfermedad rodeada de mitos y conocimientos populares que deben ser matizados para que no enturbien

prejuicios y las creencias sobre la naturaleza de la enfermedad que todavía siguen vigentes hacen que el manejo de la misma no siempre sea el más adecuado.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Las recomendaciones que en él se recogen se han elaborado basándose en la literatura científica existente y en el consenso y experiencia del grupo de profesionales expertos en el tema (reumatología, Atención Primaria y enfermería especializada). También se han tenido en cuenta otros materiales informativos sobre gota elaborados por sociedades científicas y organismos oficiales en España y en otros países. Además, se ha utilizado la información derivada de un estudio de necesidades y preferencias de los pacientes con gota que ha elaborado la propia Unidad de Investigación de la SER.

02 Diagnóstico de la enfermedad

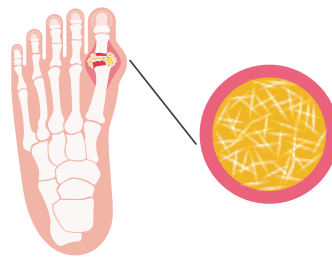
¿Qué es la gota?

La gota se define como una **enfermedad de depósito**, es decir que su forma de hacer daño es mediante el acúmulo en los tejidos de **ácido úrico** en forma de cristales (**cristales de urato**). Para que se produzca la **gota** es necesario la presencia de inflamación articular como consecuencia de depósitos de cristales de urato en las articulaciones. La gota provoca **brotes de inflamación articular** que pueden ser muy dolorosos e invalidantes. Los depósitos de ácido

Pie sano



Pie con acumulación
de ácido úrico



úrico pueden aparecer en las articulaciones y en otros tejidos como tendones, piel, cartílagos (por ejemplo, orejas), riñón, entre otros. La gota se asocia a padecer con más frecuencia de lo esperado una enfermedad renal crónica y enfermedades cardíacas.

Clásicamente la gota se ha definido como una enfermedad crónica. Sin embargo, hoy en día se dispone de tratamientos capaces de eliminar los depósitos de ácido úrico que provocan los síntomas y las complicaciones y, por lo tanto, la gota es una enfermedad curable.

¿Es lo mismo tener el ácido úrico alto en la sangre que tener gota?

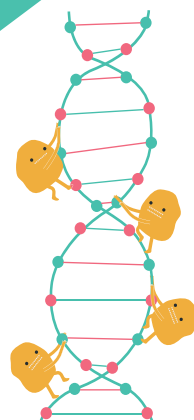
No, no es lo mismo. Hay que conocer bien estos dos conceptos y saber diferenciarlos. El primero, la hiperuricemia, significa tener unos niveles de ácido úrico en sangre elevados, aunque eso no quiera decir que se tiene gota. Definir exactamente los niveles elevados de ácido úrico no es sencillo. El nivel de ácido úrico en sangre a partir del cual empieza a depositarse en los tejidos es de 6,8mg/dL a temperatura de 37°C, que es la temperatura habitual de nuestro cuerpo. En zonas corporales con temperatura más baja, por ejemplo, en el dedo gordo del pie, el depósito de ácido úrico se produce en torno a 6,4mg/dL, lo que podría explicar que esta sea la zona más habitual donde precipitan los crista-



les de urato. Por lo tanto, la hiperuricemia es un valor analítico y no una enfermedad como tal. **No todos los pacientes con hiperuricemia van a desarrollar gota, de hecho, solo un 20-30% de pacientes con niveles de ácido úrico elevado en sangre desarrollarán gota.**

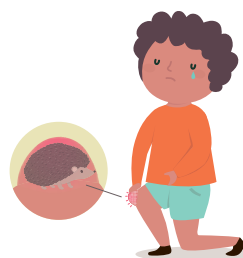
¿Cuáles son las causas que la producen?

La gota se puede producir por una **disminución de la eliminación** por la orina del ácido úrico o por un **aumento de su producción**. Básicamente, una gota es **primaria** cuando es desencadenada por causas genéticas o bien por causas desconocidas mientras que la gota es **secundaria** cuando está relacionada con enfermedades o medicamentos que provocan un aumento de producción de ácido úrico o una disminución de su eliminación, generalmente por los riñones. Si quiere ampliar esta información puede ir al anexo 1 donde se ven las distintas causas que se engloban dentro de estos grupos generales.



¿Cuáles son los síntomas?

Los síntomas de la gota se manifiestan generalmente en las articulaciones (artritis), los tendones (tendinitis) y algunas bolsas que rodean las articulaciones (bursitis). En estos tejidos, la gota produce **inflamación rápida e intensa**, que suele ser muy dolorosa y puede ser invalidante. La articulación afectada aumenta de tamaño, puede ponerse roja y caliente (especialmente las articulaciones de las manos o los pies) y debido





al **dolor** no se puede mover de forma normal. A veces la zona inflamada está tan sensible que el simple roce puede provocar molestias.

Los episodios de inflamación son más habituales en los miembros inferiores, sobre todo en el primer dedo del pie (lo que se denomina clínicamente **podagra**), así como en los tobillos, los empeines de los pies y las rodillas. Lo más habitual es que sean episodios que afectan a una sola articulación, aunque cuando la gota tiene más tiempo de evolución estos ataques pueden ser más aparatosos, apareciendo en varias articulaciones a la vez y provocando un estado de malestar general que puede asociarse con fiebre. Los episodios al inicio son aislados y muchas veces limitados en el tiempo; pero si la gota no se trata adecuadamente los brotes pueden presentarse de una manera más frecuente, más intensa y de más duración. Además de las articulaciones, los tendones, las bolsas de las articulaciones e incluso la piel de alrededor pueden verse afectados por la inflamación.

Los pacientes con gota a los que no se les aplica un tratamiento adecuado pueden desarrollar acúmulos de cristales de urato (la sal del ácido úrico) en forma de nódulos en diferentes tejidos que se denominan **tofós**. Cuando esto ocurre, la gota se denomina tofácea y puede producir lesiones de los huesos y las articulaciones (gota erosiva o artropatía gotosa).

¿Qué articulaciones pueden verse afectadas?

Prácticamente cualquier articulación del cuerpo puede verse afectada por la gota. Lo más fre-



cuenta, como ya hemos dicho, es que afecte a los miembros inferiores, siendo la **podagra**, la inflamación de la primera metatarsofalángica del dedo gordo del pie, la más característica. La afectación en miembros superiores es más habitual en gotas avanzadas, aunque hay subgrupos de pacientes, como las mujeres postmenopáusicas, que pueden tener la primera manifestación de la enfermedad en articulaciones de las manos. La afectación en codos es muy frecuente, sobre todo en gotas tofáceas.

La gota sin un control médico adecuado puede llegar a ser una enfermedad que destruye las articulaciones.

¿Afecta a otros órganos del cuerpo además de a las articulaciones?

Como se ha comentado previamente, la gota es una enfermedad que afecta a diversas partes del cuerpo. A día de hoy la gota se considera como una enfermedad inflamatoria, que al igual

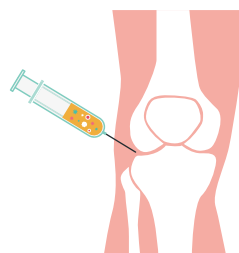
que ocurre con otras enfermedades reumatológicas como la Artritis Reumatoide incrementa el riesgo cardiovascular y favorece que se puedan sufrir con más frecuencia de lo esperado **infartos de miocardio o cerebrales**. En este sentido tanto el ácido úrico elevado como la gota clínica están relacionados con el llamado **síndrome metabólico** (conjunto de factores de riesgo para la aparición de diabetes y enfermedad cardiovascular formado por obesidad abdominal, triglicéridos altos, colesterol tipo HDL bajo, diabetes e hipertensión arterial). Esta relación con las enfermedades cardiovasculares refuerza la importancia del tratamiento y el seguimiento de los pacientes con gota, más allá de sus posibles complicaciones puramente articulares.

Otro de los aspectos a tener en cuenta es la relación de la gota con el riñón. Además de por sus efectos nocivos ya comentados a nivel circulatorio, puede asociarse a mayor frecuencia de enfermedad renal; además, los antiinflamatorios que generalmente se autoadministran de forma recurrente para tratar los ataques de gota pueden dañar a largo plazo los riñones.



¿Cómo se diagnostica?

El **diagnóstico de certeza** de la gota se hace **mediante el estudio al microscopio del líquido articular** extraído de alguna articulación afectada por la enfermedad. Esto habitualmente se hace en la articulación que presenta inflamación, pero en ocasiones puede ser útil sacar líquido de una articulación que no presente síntomas. En este análisis se observan cristales de urato dentro de células blancas (neutrófilos).



En ocasiones, una valoración clínica (síntomas, signos o lo que se llama una historia natural) muy típica y algunas otras pruebas complementarias, como la ecografía o la radiografía simple, pueden ayudar a hacer un diagnóstico muy aproximado para empezar el tratamiento sin necesidad de extraer líquido articular.



¿A qué médico se debe consultar?

Habitualmente, la mayor experiencia clínica a la hora de abordar la gota reside en los **especialistas en Reumatología**. La colaboración con los médicos de familia y con otras especialidades afines como los especialistas en riñón (nefrólogos y urólogos) juega un papel importante en el manejo diario de los pacientes con gota.

¿Puede heredarse la gota?

El riesgo de que un paciente pueda desarrollar gota es un complejo conjunto de características (sexo, edad, raza, estilo de vida) en el que la herencia es un componente más. Se conocen alteraciones genéticas que predisponen a la hiperuricemia que se describen en la tabla 1 del anexo. Un estudio reciente ha mostrado que hijos de pacientes con gota pueden tener mayor predisposición a presentar depósitos de ácido úrico.



03 Tratamiento y seguimiento de la gota

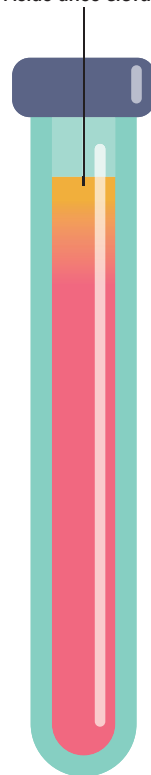
El objetivo del tratamiento en la gota es reducir el nivel de ácido úrico en sangre para disolver los depósitos de cristales de urato formados en los tejidos y así prevenir los ataques de gota y evitar que se produzcan a largo plazo daños irreparables en las articulaciones. El tratamiento variará en cada paciente dependiendo de la intensidad y extensión de las articulaciones inflamadas y del motivo por el que se ha producido el aumento del ácido úrico.

¿Cómo manejar los ataques agudos?

Los ataques de gota se suelen manejar con colchicina y antiinflamatorios, empleados durante varios días, hasta la resolución del dolor y la hinchazón. Los antiinflamatorios, ya sean los tradicionales (naproxeno, ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, etc.) o los inhibidores de COX-2 (etoricoxib, celecoxib) deben intentar evitarse en enfermos con enfermedad renal y/o cardiovascular significativa, o al menos tratar siempre de minimizar el tiempo de uso para evitar efectos secundarios.

La colchicina es uno de los tratamientos más usados para los ataques agudos y se emplea también como preventivo cuando se inician fármacos que bajan el ácido úrico, a veces duran-

Ácido úrico elevado





te muchos meses, siempre que se tolere bien. Aunque actualmente las dosis que se emplean son bajas y tiene buena seguridad cardiovascular, en algunos enfermos renales se tiene que reducir o evitar el uso de colchicina.

En ciertos casos es necesario emplear esteroides (derivados de la cortisona) para reducir la inflamación articular, aunque no conviene abusar de ellos, porque pueden agravar la gota a largo plazo y producir efectos adversos. Como a la hora de introducir cualquier medicamento, se ha de tener en cuenta posibles interacciones con otros tratamientos del enfermo y seguir las recomendaciones dadas por el médico dependiendo de cada caso particular.

En los ataques de gota, aparte del tratamiento farmacológico, también suele resultar beneficioso colocar la pierna o el pie en alto (caso de que la articulación inflamada se localice en miembro inferior), así como aplicar frío local en la zona afectada (varias veces al día durante varios minutos), además de guardar un reposo relativo y beber abundante agua. No suele ser necesario vendar la articulación o zona afecta



¿Cuáles son las opciones de tratamiento crónico de la gota?

Actualmente hay diferentes medicaciones muy eficaces para reducir los niveles de ácido úrico en sangre que evitan su acumulación en los tejidos y favorecen que los depósitos ya existentes se disuelvan. Hay cuatro medicamentos que reducen el nivel de ácido úrico en la sangre: el

alopurinol, el febuxostat, el lesinurad y la benzo-bromarona. Los dos primeros reducen la formación de ácido úrico y los dos últimos ayudan a que el riñón elimine mejor el mismo. Lesinurad en combinación o benzbromarona son alternativas cuando con alopurinol o febuxostat no se consigue bajar lo suficiente el ácido úrico o disolver los tofos.



Su reumatólogo decidirá el tratamiento farmacológico más adecuado para usted. Como en otras enfermedades, suele empezarse por una dosis baja, subiéndola de forma progresiva según tolere y necesite el enfermo. El objetivo será alcanzar un ácido úrico en sangre por debajo de 5-6 mg/dl (en algunos pacientes más bajo aún) a fin de evitar los ataques de gota y hacer desaparecer los acúmulos de cristales de urato de las articulaciones y otros tejidos (como los tofos palpables debajo de la piel).

Como con todos los medicamentos, los utilizados para bajar el ácido úrico pueden causar efectos secundarios que el paciente y el médico deben vigilar, aunque suelen ser poco frecuentes y casi siempre tolerables. En aquellos pacientes con gota grave o resistente en que se hace necesario combinar lesinurad o benzobromarona con alopurinol o febuxostat, los controles analíticos y clínicos suelen ser más frecuentes, sobre todo al inicio, por la seguridad del enfermo. En caso de cualquier duda o evento adverso es recomendable ponerlo en conocimiento del médico para registrarlo y solucionarlo.

A pesar de un tratamiento adecuado, al empezar con cualquiera de estos medicamentos para la gota el enfermo puede sufrir, aunque solo inicialmente, un ataque de inflamación articular. **Es importante no considerar esto un fracaso y abandonar el tratamiento.** Para evitarlo o minimizarlo (prevención de brotes), suele recetarse durante varios meses colchicina o algún antiinflamatorio a baja dosis. Esto hace que el paciente tenga menos problemas al empezar a tratar su enfermedad y contribuye a que no retire la medicación necesaria para curarse (el cumplimiento del tratamiento es fundamental).

Realizando bien el tratamiento y siendo persistente, los brotes de gota acaban desapareciendo, el ácido úrico baja en sangre, los acúmulos de cristales se disuelven y el paciente se cura.

¿Cómo bajar el ácido úrico en sangre?

El ácido úrico en sangre se puede conseguir bajar por medio de dos mecanismos, que incluso pueden combinarse (el médico decidirá en cada caso particular cuál emplear):

- **“Cerrar el grifo de entrada”:** rebajando o moderando el aporte de alimentos ricos en purinas (que derivan posteriormente en ácido úrico al ser metabolizadas) y, sobre todo, mediante fármacos (inhibidores de la xantina oxidasa) que disminuyan la formación de ácido úrico en nuestro organismo. Así funcionan el alopurinol y el febuxostat.
- **“Abrir el grifo de salida”:** aumentando la eliminación de ácido úrico por el riñón mediante medicamentos como el lesinurad o la benzobromarona.

¿Qué efectos secundarios pueden tener los tratamientos farmacológicos?

Generalmente los tratamientos son bien tolerados, pero los medicamentos para la gota, como cualquier fármaco, pueden tener efectos secundarios. Dependerá de la dosis empleada, así como de otros factores individuales (genéticos, étnicos, edad, enfermedades y tratamientos asociados, etc.).

Fundamentalmente han de vigilarse tres cosas:

- **Tolerancia digestiva:** comprobar si el tratamiento produce alguna molestia abdominal, diarrea o alteración analítica del perfil hepático (transaminasas).

- **Tolerancia renal:** tanto a nivel de analítica (creatinina u otros parámetros de función renal), como a nivel de cólicos renales (por cálculos o piedras de ácido úrico).
- **Tolerancia cutánea:** picor, erupciones o cualquier otra lesión cutánea de tipo alérgico.

Para minimizar los riesgos, suele aconsejarse empezar a dosis baja la medicación que reduce el ácido úrico en sangre (alopurinol o febuxostat), subiendo después poco a poco la misma si el enfermo y su analítica muestran una buena tolerancia. Como ya se ha comentado, para minimizar la posibilidad de ataques de gota al disolver los depósitos de cristales con medicamentos como alopurinol o febuxostat es conveniente añadir los primeros meses colchicina o algún otro medicamento antiinflamatorio.

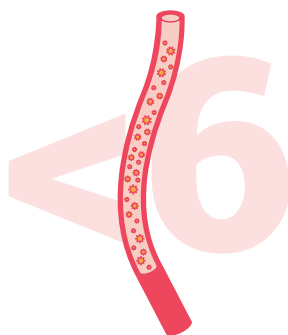




¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento? ¿Cuál es el objetivo?

El tiempo que un paciente ha de recibir un tratamiento para bajar el ácido úrico es muy variable, ya que depende del tipo y gravedad de su gota, de la duración de esta, de la cuantía o volumen total del depósito de cristales de urato en su organismo, etc.

Por lo general, el tratamiento dura varios años, pues la disolución de los cristales de urato es lenta. Sin embargo, la mejoría en los síntomas suele ser rápida. El paciente debe tomarse con disciplina la medicación, seguir una serie de consejos y recomendaciones, e intentar llevar una vida saludable. Se recomienda el empleo de medicamentos siempre que se necesiten para mantener el ácido úrico < 6 mg/dl a largo plazo; en caso contrario, la gota reaparecerá.



Para dejar de padecer ataques, disminuir las secuelas articulares, renales o cardiovasculares, y curar definitivamente la enfermedad han de disolverse los depósitos de cristales de urato. El **objetivo clínico** de la curación se puede alcanzar si se consigue el **objetivo analítico**: lograr niveles de ácido úrico en sangre **inferiores a 6 mg/dl** (incluso inferiores a 5 mg/dl en gotas graves o con tofos). Si se consigue reducir el ácido úrico en sangre a valores bajos no sólo se impedirá que siga acumulándose cristal, sino también que se disuelva el que ya está formado o depositado, para así lograr la curación.

Una vez que han desaparecido los tofos y que el paciente lleva años sin ataques, con niveles bajos

de ácido úrico en sangre, se puede intentar bajar la dosis de la medicación (e incluso en algunos suspenderse), tratando de que la uricemia no suba a más de 7 mg/dl. Algunos enfermos necesitan medicación toda la vida; otros, en cambio, no. La genética y otros factores son importantes, pero en cualquier paciente es posible la disolución de los depósitos cristalinos.

Medicamentos para otras enfermedades que pueden resultar perjudiciales o beneficiosos para el control del ácido úrico.

Algunos fármacos pueden resultar beneficiosos, como el losartán (medicamento usado en hipertensión arterial), simvastatina, atorvastatina y fenofibrato (empleados para bajar los lípidos), o la leflunomida (inmunomodulador); aunque no están aprobados específicamente para el tratamiento de la gota, sino para el de otras enfermedades.

Sin embargo, otros medicamentos afectan negativamente a la eliminación renal del ácido úrico, como es el caso de los diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, etc.), muy empleados en hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares y renales. También pueden resultar perjudiciales los salicilatos, la ciclosporina, algunos antiparkinsonianos y ciertas quimioterapias. No obstante, no siempre es recomen-

dable suspenderlos, ya que eso puede poner en peligro su salud.

¿Puede uno curarse sin medicamentos?

Si un paciente no recibe tratamiento adecuado, principalmente con medicamentos, el objetivo de conseguir un nivel de ácido úrico en sangre lo más bajo posible (siempre por debajo de 5-6mg/dL) será difícilmente alcanzable. Cuando se consiguen eliminar completamente los depósitos de ácido úrico del organismo, el uso de medicamentos puede reducirse y en casos muy concretos eliminarse. En ese momento las medidas no farmacológicas seguirán teniendo su importancia para evitar volver a desarrollar depósitos de cristales de urato.

¿Cuál es la evolución de los pacientes con gota?

La gota, si se deja evolucionar libremente, nunca suele ir a mejor, sino a peor. El depósito de cristales de urato en las articulaciones y en otras localizaciones va en aumento con el tiempo, de forma que cada año existe más daño acumulado y más ataques (más numerosos, en más articulaciones y más agresivos cada vez). Por el contrario, si la gota se trata, el depósito disminuye y así lo hacen los síntomas y el daño global.

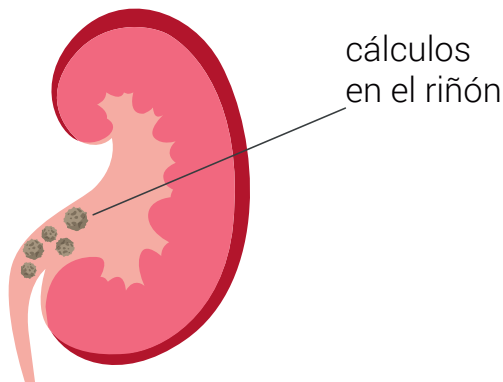
¿Puede llegar a curarse la enfermedad?

Sí, si el tratamiento se hace con la intensidad y la disciplina requeridas durante el

tiempo necesario. La práctica totalidad de los enfermos ve cómo se reducen e incluso remiten los síntomas cuando lleva varios meses con el tratamiento adecuado.

¿La enfermedad puede dejar secuelas?

En efecto, la gota puede deformar las articulaciones causando cojera, deformidad de las articulaciones de las manos e incluso amputaciones, pero también puede afectar a otros sistemas como el urinario (cálculos y deterioro del filtrado del riñón) o el cardiovascular (aterosclerosis prematura). Todas las secuelas pueden minimizarse o incluso impedirse si se introduce un tratamiento lo antes posible y durante el tiempo pertinente en cada caso.



04

Vivir con Gota

¿Qué debo tener en cuenta cuando acuda al centro de salud o si voy al hospital?

Para el adecuado control de la gota es importante seguir las recomendaciones de los profesionales sanitarios (reumatólogos y médicos de familia) que le ayudarán al cumplimiento tanto de los tratamientos como de las medidas relacionadas con el estilo de vida. En el ámbito ambulatorio el médico de familia puede aportar información sobre el objetivo de control del ácido úrico en sangre y llevar a cabo analíticas



tanto para esto como para valorar los posibles efectos secundarios de la medicación. También puede facilitar orientación dietética y de estilo de vida. En las consultas hospitalarias, principalmente en reumatología, se pueden resolver todas las dudas acerca de síntomas habituales, tiempo de duración de cada tratamiento, expectativas a corto, medio y largo plazo, así como posibles complicaciones derivadas tanto de la enfermedad como de los tratamientos. En este sentido, puede ser muy útil preparar todas estas dudas antes de la consulta para exponérselas luego al médico, o preparar incluso una lista de cuestiones que le vayan surgiendo a lo largo del seguimiento para aclararlas durante la consulta médica. También es posible que desee que le acompañe un familiar o un amigo. A veces es difícil recordar todo o que se le olvide contestar algo referido a algunas de estas preguntas y así su acompañante puede completar la información que a usted se le haya pasado.

No tenga reparo en preguntar por aquellas cuestiones que no le han quedado claras, o comente que le expliquen las cosas en un lenguaje sencillo y comprensible. También puede tomar notas o solicitar alguna información por escrito.

¿Qué consejos sobre cuidados en la vida diaria debo seguir?

La siguiente información puede ayudarle a controlar la gota y a mejorar su calidad de vida.

Reposo o ejercicio

Hay que saber elegir el momento adecuado para añadir el deporte como medida no farma-

Antes de su cita médica con el especialista prepare brevemente lo que quiere decir o consultar. En su primera visita al reumatólogo es conveniente que, de antemano, prepare algunas respuestas a posibles preguntas que le van a realizar y que van a ser importantes para su diagnóstico y tratamiento, como:

¿Qué tipos de síntomas tiene? ¿Cuándo empezaron? ¿Qué articulaciones se nota dolorosas o limitadas? ¿Hay alguna actividad o posiciones que hacen que sus síntomas mejoren o empeoren? ¿Alguno de sus familiares cercanos (padres, hijos, hermanos) tiene problemas articulares? ¿Qué medicamentos toma usted? ¿Ha probado ya algún tratamiento para reducir el ácido úrico o para tratar la gota? ¿Ha sido eficaz alguno de ellos?

Se puede vivir bien con gota. Cuando la persona logra controlar la enfermedad pueden mejorar sus síntomas y su calidad de vida. Lo más importante es seguir las recomendaciones farmacológicas, los controles habituales en las consultas de Reumatología y Atención Primaria y evitar situaciones de estrés. Los siguientes consejos le pueden ayudar, pero en ningún caso podrán sustituir a los medicamentos que se le recomiendan en consulta.

cológica en relación con la gota. En el momento agudo, por ejemplo, cuando la articulación está inflamada, se recomienda no realizar ejercicio y mantener en reposo dicha articulación. Una vez que el mencionado cuadro inflamatorio esté resuelto, usted podrá incorporarse a su ritmo habitual de vida. Y en este ritmo habitual será fundamental añadir el deporte, principalmente para evitar la obesidad como factor cardiovascular y como un culpable más de la elevación de ácido úrico en sangre. Lo más adecuado será realizar un ejercicio monitorizado que le ayude a mantener su peso ideal, como puede ser la carrera continua, evitando el asfalto, la bicicleta estática o la natación.

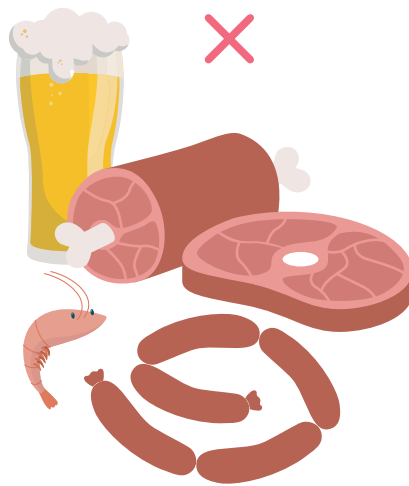


Alimentación: comida y dieta

Hay que tener en cuenta que las medidas dietéticas en la gota tienen un papel modesto en el control del ácido úrico, pero puede ayudar a que la enfermedad tenga una mejor evolución. Efectivamente, hay alimentos que son más ricos en ácido úrico (purinas de origen animal) y que se deben tomar con moderación. Las carnes rojas, las vísceras, el marisco, las bebidas alcohólicas (incluida la cerveza sin alcohol) y las bebidas con azúcares pueden hacer que

los niveles de ácido úrico en sangre suban y que pueda tener nuevos ataques de gota. Pero si se hace un consumo moderado de estos alimentos en su cantidad y en su frecuencia, se puede llevar una dieta equilibrada y completa.

En relación a las purinas de origen vegetal, sigue habiendo muchos falsos mitos, pero no hay investigaciones suficientes que coincidan en que hay que restringir dichos alimentos. Algunos estudios sugieren que el bajo contenido de purinas en estos alimentos hace que no tengan prácticamente impacto en los niveles de ácido úrico en sangre, ni en un posible aumento en los episodios agudos de gota. Ni siquiera en vegetales con un contenido más elevado de purinas como la soja, que están teniendo además un repunte



de consumo por el mayor número de personas que optan por una alimentación vegetariana o vegana. Por lo tanto, alimentos tradicionalmente proscritos como el tomate, las espinacas, las acelgas, la coliflor o las judías podrán ser tomadas de manera habitual sin peligro de empeorar de manera determinante los niveles de ácido úrico o la clínica articular aguda. Si necesita ampliar esta información puede consultar al anexo 2 donde se recoge gráficamente la pirámide con las recomendaciones alimentarias para pacientes con gota.



Si el paciente cumple el tratamiento farmacológico y las visitas habituales con su médico, la dieta será mucho más flexible de lo que realmente se ha creído tradicionalmente. Hay dos conceptos fundamentales en relación con los alimentos: **la cantidad y la periodicidad**. Un paciente **con un adecuado nivel de ácido úrico en sangre podrá hacer una vida prácticamente normal**, si evita consumir excesivas cantidades de los alimentos más ricos en purinas.

El consumo de carnes rojas, mariscos, vísceras, cerveza (con y sin alcohol) y otros alimentos (bebidas con alto contenido de azúcar, p.ej.) aumentan las cifras de ácido úrico. Mientras que otros alimentos como son las frutas, las verduras o el pescado azul ayudan a la disminución del ácido úrico por lo que deben de ser priorizadas en la alimentación diaria.

Hidratación



Es importante asegurar un **adecuado consumo de líquidos**, especialmente agua o zumos ricos en vitamina C que facilitan la eliminación del ácido úrico por la orina. En momentos especialmente delicados como el verano esto debe hacerse con mayor hincapié, ya que no es raro que aumenten los ataques de gota durante estas fechas al existir insuficiente hidratación y una mayor pérdida de líquidos. El consumo medio de agua debe ser de unos dos litros, aumentándolo ligeramente en verano o en pacientes con cálculos renales. Hay que tener en cuenta, de todos modos, que algunos pacientes con patología renal pueden tener restringida la toma de líquidos, por lo que en estos casos es fundamental tener una recomendación personalizada del especialista en este sentido.



Dejar de fumar

El tabaco no ha demostrado una relación directa con los niveles de ácido úrico en sangre ni con el aumento de ataques de gota. Pero teniendo en cuenta la relación directa de la gota con los **factores de riesgo cardiovascular**, es recomendable que los pacientes con gota abandonen el



hábito tabáquico. Además, el tabaco está relacionado estadísticamente con un mayor consumo de alcohol, lo que también tendrá, como se explica a continuación, un efecto negativo en la evolución de la gota.

Dejar de consumir alcohol

Evitar el consumo excesivo de alcohol es uno de los mayores retos en los pacientes con gota. La **relación del alcohol con el empeoramiento tanto de los síntomas como de los niveles de ácido úrico está bien demostrada**. Más de la mitad de los pacientes con gota beben alcohol en exceso. El alcohol provoca que el ácido úrico se elimine peor en el riñón y además es capaz de hacer que se cree más ácido úrico en el propio organismo.

No todos los tipos de bebidas alcohólicas tienen la misma influencia en la gota. La cerveza es quizá la más perjudicial, no solo por su contenido en alcohol, sino por sí misma, por su alto contenido en purinas, por lo que hay que limitar su consumo incluso en las presentaciones sin alcohol. Los combinados o bebidas llamadas "espirituosas": ron, ginebra, whiskey, etc., también tienen un impacto negativo en la gota, pero menor que el de la cerveza. Por el contrario, el vino no ha demostrado que sea perjudicial (ni tampoco beneficioso) para la gota.

El consumo de alcohol está fuertemente arraigado en nuestra sociedad, en nuestra forma de relacionarnos con los demás y de celebrar cualquier evento, por lo que

una prohibición absoluta difícilmente va a ser eficaz. Si usted cumple su tratamiento farmacológico y sus visitas médicas periódicas y mantiene un adecuado nivel de ácido úrico en sangre, podrá tomar de vez en cuando (y en cantidades moderadas) cualquier tipo de alcohol sin grandes perjuicios para su enfermedad.

Entorno familiar y laboral

La gota repercute no sólo en quien la padece, sino también en su entorno. Aunque históricamente es una enfermedad con "mala fama" y se tendía a culpar al paciente de padecerla, la realidad es que se trata de una enfermedad que puede resultar muy incapacitante, impidiendo la realización de las tareas cotidianas, preocupando e implicando muchas veces a familiares y amigos.

Puede producir dolor muy intenso y cojera, además de deformidades y/o limitaciones articulares crónicas de diferente tipo si se deja sin tratar, lo que puede impedir o afectar la actividad profesional. Es responsable de muchas bajas laborales en nuestro país y en el resto del mundo.

Además, el paciente suele acabar temiendo el efecto desencadenante de ataque de gota de ciertas comidas y bebidas, de desplazamientos o viajes largos, o de la práctica de deporte, etc.; lo cual limita su vida social y recreativa.

Las repercusiones físicas y emocionales de la gota son distintas en cada paciente y dependen

de la gravedad de la enfermedad, de su actitud ante la misma, de la disposición para intentar adaptarse a su vida cotidiana y del apoyo de su entorno.

Sus amigos y familiares pueden ayudarle con apoyo emocional, comprendiendo y aceptando sus limitaciones y prestándole ayuda física si la necesita.

En cuanto a su actividad laboral, asesórese sobre sus derechos y las opciones para adaptar su puesto de trabajo a sus necesidades.

Estados de ánimo

Si se la deja evolucionar, la gota puede deformar articulaciones por inflamación y erosiones, así como por el propio depósito de urato, muchas veces visible bajo la piel en zonas como pies, rodillas, codos o manos.



Esto, igual que pueda suceder con enfermedades cutáneas como la psoriasis, tiene impacto en la imagen corporal de la persona e influye, por tanto, en su estado anímico. De hecho, numerosos trabajos de investigación han demostrado la relación entre la gota, la depresión y la merma en la calidad de vida.

El tratamiento de la gota puede revertir todo esto, haciendo que los depósitos de cristales disminuyan progresivamente, desapareciendo poco a poco la inflamación y las deformidades, mejorando también la movilidad articular y el dolor. Si la gota mejora, la calidad de vida y el ánimo del paciente mejoran al mismo tiempo, lo cual refuerza positivamente el esfuerzo por intentar alcanzar la curación.

Aprenda a afrontar su enfermedad. Los pensamientos positivos pueden ayudarle a mejorar el estado de ánimo.

Controles clínicos

Si la enfermedad no está bien controlada se pierden más oportunidades de que tenga una buena evolución. Para que la gota no se convierta en una enfermedad deformante, desde el punto de vista de las articulaciones, y grave, desde el punto de vista de ciertas complicaciones, como las cardiovasculares y renales, lo más importante será un buen seguimiento médico y cumplir adecuadamente el tratamiento. Por esto es importante confiar en su médico.

Al principio, los controles clínicos deberían ser más a menudo para poder aclarar cuestiones como:

- Las características de la enfermedad.
- Posibles complicaciones si no se hacen bien las cosas.
- Posibles tratamientos con todos sus pros y contras.

También hay que definir bien cuál es el objetivo a alcanzar con el tratamiento. Para conseguirlo habrá que tener un control más estrecho porque habrá que ajustar las medidas farmacológicas y no farmacológicas. Cada paciente necesita un control individualizado y no se pueden hacer recomendaciones absolutas; pero una vez se vayan consiguiendo los objetivos, las visitas y las pruebas complementarias se podrán ir espaciando con el fin de realizar un mantenimiento adecuado.

Si durante el inicio del tratamiento presenta efectos secundarios, principalmente cutáneos, tendrá que informar inmediatamente a su médico para aclarar qué está pasando, ya que, aunque raros, pueden ser el inicio de cuadros clínicos graves. Una vez conseguida la dosis efectiva concreta del tratamiento, las visitas se espaciarán en el tiempo, necesitando controles cada tres o seis meses, y más adelante incluso anuales.

Acuda a las revisiones. Realice los análisis y pruebas que se le indiquen. Aproveche para consultar a su médico las dudas que tenga sobre la enfermedad o su tratamiento.

MANEJO DE POSIBLES COMPLICACIONES

Precauciones en cirugías y/o ingresos hospitalarios

Si una persona con gota acude con una o varias articulaciones inflamadas a Urgencias debe comunicar al médico que allí le atienda que padece gota, haya o no haya tenido previamente esas mismas articulaciones inflamadas, pues puede tratarse de un ataque de su enfermedad. Asimismo, durante el ataque **no** se debe suspender los medicamentos que bajan el ácido úrico, como alopurinol, febuxostat, benzobromarona o lesinurad.

Por otro lado, cuando deba ser ingresado en el hospital por otro motivo o someterse a una operación quirúrgica, debe advertirlo a los médicos responsables para que tenga en cuenta la gota y su tratamiento habitual.

En los ingresos hospitalarios puede haber ciertos factores que desencadenen o empeoren la gota: estrés, desajuste de los líquidos del organismo, introducción de medicamentos que produzcan elevación de ácido úrico, etc. Es fundamental, como en otras patologías, que como paciente con gota no suspenda su medicación durante el ingreso o el perioperatorio, salvo que sea mandatorio.

Si existe algún tipo de duda antes de una cirugía programada, el anestesista o usted mismo pueden consultar con el reumatólogo para resolverla.

Enfermedades relacionadas con la gota

Numerosas enfermedades se asocian frecuentemente con la gota: hipertensión arterial, dislipemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), resistencia a la insulina o diabetes, obesidad, hígado graso, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular... Muchos de estos componentes se retroalimentan entre sí, dando lugar muchas veces al llamado síndrome metabólico.

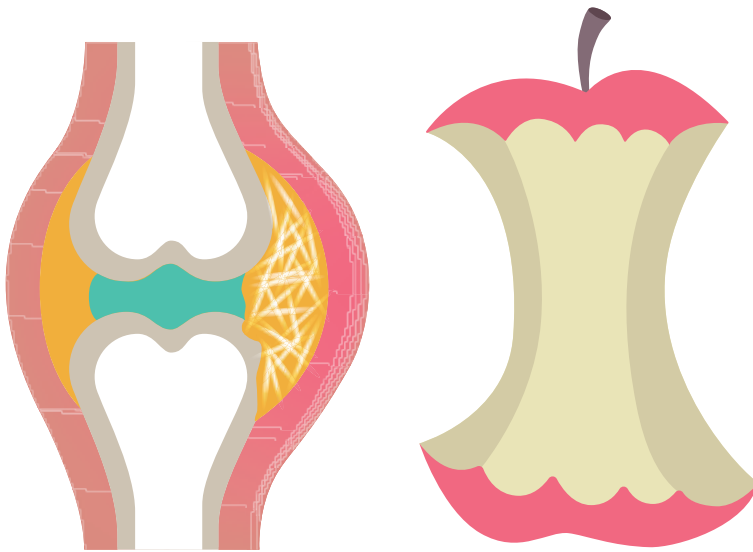
Manejo de riesgo cardiovascular en pacientes con gota

El enfermo con gota es un paciente con importante riesgo cardiovascular y este a veces se subestima.

Es importante tratar de controlar los factores de riesgo tradicionales de riesgo cardiovascular; reduciendo el consumo de alcohol y eliminando el del tabaco, cuidar el peso corporal, practicar actividad física, vigilar la tensión arterial y los niveles de lípidos y glucosa en sangre y mantener una correcta ingesta de líquidos. Asimismo, hay que reducir, en la medida de lo posible, la toma de antiinflamatorios; limitar o disminuir la dosis de medicamentos que suben el ácido úrico (diuréticos como furosemida o hidroclorotiazida, por ejemplo), y favorecer el uso de medicaciones seguras o que bajen los niveles de úrico en sangre (losartán, atorvastatina, etc.).

En muchas ocasiones se hace necesaria la colaboración entre diferentes especialistas para que el manejo del riesgo cardiovascular sea el adecuado. Los expertos en Reumatología, Car-

diología, Nefrología, Endocrinología y Medicina de Familia son importantes en el abordaje integral del paciente con gota.



05

Más información y recursos adicionales

¿Dónde puedo aprender más sobre la gota?

Para cualquier duda, debe de consultar con su reumatólogo o médico de familia.

Por lo que respecta a las asociaciones de pacientes, no existe como tal una específica de pacientes gota, pero sí puede obtenerse información en LIRE (Liga Reumatológica Española) y Conartritis (Coordinadora Nacional de Artritis, que disponen de página web propia y presencia en redes sociales con cuenta de Twitter.

También hay información complementaria en diferentes páginas de internet. Por otro, lado, periódicamente se realizan campañas poblacionales de información y concienciación sobre la enfermedad, como la iniciativa "No des pie a la gota" o "Un paso más en gota".

Recursos de internet

Sociedad Española de Reumatología.
<https://inforeuma.com/?s=gota>

Vídeos

<https://www.youtube.com/watch?v=n2Y0mYNAa44>

<https://www.youtube.com/watch?v=iMg3avVAbSI>

<https://www.youtube.com/watch?v=mpiqQTOx6WY>

Términos médicos

- **Ácido úrico:** El ácido úrico es un compuesto orgánico formado por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que se forma cuando el cuerpo descompone sustancias llamadas purinas.
- **Alopurinol:** medicamento para la gota que reduce el ácido úrico en sangre impidiendo la formación de este y promoviendo la disolución de los cristales de urato.
- **Artritis:** es la inflamación de una o más articulaciones. Una articulación es la zona donde dos huesos se encuentran.
- **Benzobromarona:** medicamento que disminuye los niveles de ácido úrico en sangre favoreciendo la eliminación por el riñón. Promueve también la disolución de los depósitos cristalinos.
- **Bursitis:** es la inflamación de la bursa. Una bursa es una bolsa pequeña llena de líquido que protege y amortigua los huesos y otras partes del cuerpo como los músculos, tendones o piel.
- **Colchicina:** medicamento con propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras empleado habitualmente en el tratamiento de la gota, tanto para calmar el ataque agudo como

para evitar nuevos ataques.

- Cristales de urato: cristales de una sal derivada del ácido úrico.
- Ecografía articular: técnica de imagen que ayuda al médico en el diagnóstico o seguimiento de la gota. Permite ver el depósito de cristales de ácido úrico y la inflamación secundaria a los mismos en muchos enfermos.
- Enfermedad sistémica: que afecta a diferentes sistemas o aparatos del organismo.
- Erosiones: lesiones en los huesos de las articulaciones en forma de mordisco debido a la inflamación causada por los cristales de ácido úrico.
- Excreción: eliminación de una sustancia de nuestro organismo por orina, heces, etc.
- Febuxostat: medicamento que reduce la concentración de ácido úrico en sangre impidiendo su formación. Promueve la disolución de los depósitos cristalinos de urato.
- Gonagra: afectación gotosa de la rodilla.
- Gota: enfermedad causada por depósito de cristales de ácido úrico en los tejidos, más frecuentemente en las articulaciones.
- Hipercolesterolemia: niveles de colesterol en sangre por encima de lo normal.
- Hipertrigliceridemia: niveles de triglicéridos en sangre por encima de lo normal.



- Hiperuricemia: niveles de ácido úrico en sangre elevados por encima de lo normal (>7 mg/dl; >6 mg/dl en mujeres).
- Infarto cerebral: sucede cuando el flujo de sangre a una parte del cerebro se detiene
- Infarto de miocardio: tipo de cardiopatía isquémica (IC), es decir una enfermedad provocada por el deterioro y la obstrucción de las arterias del corazón, provocando que el corazón no reciba suficiente sangre y la muerte de células cardíacas.
- Lesinurad: medicamento reductor de uricemia utilizado en el tratamiento de la gota. Favorece la eliminación renal de ácido úrico y ayuda a disolver los depósitos cristalinos.
- Líquido articular: fluido presente habitualmente en las articulaciones de forma fisiológica o normal. Puede hacerse patológico o excesivo (derrame) cuando la articulación se irrita o inflama, como en la gota.
- Podagra: inflamación de la primera articulación metatarsofalángica del primer dedo del pie debido a la gota.
- Primera metatarsofalángica: articulación que une el dedo gordo al resto del pie.
- Purinas: producto final del metabolismo de las proteínas de nuestro propio cuerpo y de las que provienen del exterior (alimentos y otros). Se degradan en nuestro organismo dando lugar al ácido úrico.

- Quiragra: afectación gotosa de la mano o muñeca.
- Síndrome metabólico: grupo de trastornos que se presentan al mismo tiempo y aumentan el riesgo de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y diabetes tipo 2. Estos trastornos incluyen aumento de la presión arterial, niveles altos de azúcar en sangre, exceso de grasa corporal alrededor de la cintura y niveles anormales de colesterol o triglicéridos.
- Tendinitis: es la inflamación o irritación de un tendón. Un tendón es el tejido (o estructura fibrosa) que une el músculo al hueso
- Tofo: acúmulo, muchas veces visible bajo la piel, de numerosos cristales de ácido úrico rodeados de células inflamatorias y colágeno. Pueden aparecer en articulaciones, pero también en otras localizaciones superficiales o profundas del organismo.
- Urato o urato monosódico: sal de ácido úrico que cristaliza y se deposita en los tejidos cuando se supera el nivel de saturación en sangre.
- Úrico o ácido úrico: sustancia soluble derivada de las purinas cuyo exceso en sangre puede dar lugar a saturación y depósito en los tejidos en forma de cristales.
- Uricemia objetivo: nivel recomendado de ácido úrico en sangre para disolver los depósitos cristalinos de los tejidos y, por tanto, la curación de la gota. Actualmente es de <6 mg/dl (<5 mg/dl en gota tofácea o grave).

Anexo 1. Información avanzada sobre la Gota

TABLA 1. CAUSAS DE HIPERURICEMIA Y GOTA

HIPERURICEMIA PRIMARIA	HIPERPRODUCCIÓN ÁCIDO ÚRICO	HIPOEXCRECIÓN ÁCIDO ÚRICO
	Causa desconocida Déficit de hipoxantina-guani- na-fosforribosil-transferasa: *Síndrome Kelley-Seegmi- ller: déficit parcial. *Síndrome Lesch-Nyhan: déficit completo Déficit de fosfofructoaldo- lasa Hiperactividad de fosforibo- sil-pirofosfato-sintetasa Glucogenosis (tipos I, III, V y VIII)	Causa desconocida Nefropatía familiar con hiperuricemia
HIPERURICEMIA SECUNDARIA	HIPERPRODUCCIÓN ÁCIDO ÚRICO	HIPOEXCRECIÓN ÁCIDO ÚRICO
	Aporte exógeno por alimentación: *Alcohol *Alimentos ricos en purinas *Dieta hipercalórica Enfermedades con elevado recuento celular: *Psoriasis *Anemia hemolítica crónica *Enfermedades mieloprolife- rativas crónicas o agudas	Fármacos: *Diuréticos: sobre todo tiazidas, furosemida. *Salicilatos (dosis bajas) *Ciclosporina Insuficiencia renal crónica Otros: *Hipotiroidismo *Hiperparatiroidismo

Anexo 2. Recomendaciones alimentarias para los pacientes de Gota



EJERCICIO DIARIO Y CONTROL DEL PESO CORPORAL



Aprendiendo a convivir con la **Gota**

Información para pacientes, familiares y cuidadores sobre la gota

La información contenida en este documento pretende ofrecer consejos y pautas prácticas y sencillas a personas que tienen gota, a sus familiares y cuidadores. Es una ayuda para conocer mejor la enfermedad y de este modo aprender a cuidarse mejor y mejorar la calidad de vida. Les ayudará a complementar la información ofrecida por el equipo sanitario que les atienden.

También se recogen otros recursos, como asociaciones de pacientes y páginas disponibles en Internet, que les puedan ayudar igualmente con información adicional en el manejo de la gota.

Disponible en: www.ser.es

Anexo 3. Recomendaciones de la GuipClinGot 2013

Patrón oro
Recomendación 3: En casos de artritis no filiada se debe incluir la gota dentro del diagnóstico diferencial (NE 5; GR D; GA 92 %).
Evaluación
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
Recomendación 50: Actualmente no se puede recomendar un fármaco reductor de la uricemia por encima de los otros (NE 5; GR D; GA 80 %).
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 %).
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; GA 85 %).
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 %).
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 %).

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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
Recomendación 62: Se desaconseja en general combinar dos fármacos reductores de la uricemia con el mismo mecanismo de acción (NE5; GRD; GA 100 %).
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 %).
Recomendación 64: La AEMPS retiró la autorización de fármacos con combinación alopurinol-benzobromarona 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 %).
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 sulfipirazona no están disponibles en España, por lo que deben solicitarse como medicamentos especiales (NE 3a; GR C; GA 100 %).
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 %).
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 %).
Gota e insuficiencia renal
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 %).
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 %).

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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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; GA 77 %).
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; GA 90 %).
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 %).
Manejo 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 %).
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 %).
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 %).
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 %).
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 %).

Visión de la enfermería

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 %).

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 %).

NE: nivel de evidencia; GR: grado de recomendación; GA: grado de acuerdo

Guipclingot. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Sociedad Española de Reumatología. 2013.
<https://www.ser.es/guia-de-manejo-de-la-gota/>.²⁹²

Anexo 4. Glosario y abreviaturas

Glosario

Carga de enfermedad: indicador que permite medir las pérdidas de salud que para una población representan tanto las consecuencias mortales como las no mortales de las enfermedades. Su unidad de medida son los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD, o DALYs en inglés).

Eficacia: el grado en el que una intervención produce un resultado beneficioso bajo circunstancias ideales.

Ensayo clínico aleatorizado: estudio experimental en el que los sujetos son aleatoriamente asignados (al azar) a recibir un tratamiento o intervención entre dos o más opciones posibles. Uno de los grupos suele recibir el tratamiento convencional (grupo control), que sirve como patrón de comparación, mientras que otro grupo recibe el tratamiento objeto de estudio (grupo experimental). Los dos grupos son seguidos para observar cualquier diferencia en los resultados.

Entrevista en profundidad: es una técnica de investigación cualitativa para obtener información mediante una conversación entre un informante con unas características fijadas previamente y un entrevistador.

Ensayo abierto: 1. Ensayo clínico en el que el investigador es conocedor de la intervención que se da a cada participante. 2. Ensayo clínico con un diseño secuencial abierto.

Ensayo ciego o doble ciego: ensayos clínicos en los cuales ni los participantes (ciego) ni el personal médico (doble ciego) saben cuál de entre las terapias posibles, recibe cada individuo.

Estudio de casos-control: estudio que identifica a personas con una enfermedad (casos), por ejemplo, cáncer de pulmón, y los compara con un grupo sin la enfermedad (control).

La relación entre uno o varios factores (por ejemplo, el tabaco) relacionados con la enfermedad se examina comparando la frecuencia de exposición a este u otros factores entre los casos y los controles.

Estudio de cohortes: consiste en el seguimiento de una o más cohortes de individuos que presenta diferentes grados de exposición a un factor de riesgo y en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio.

Estudio primario: son los estudios que recogen datos originales. Los estudios primarios se diferencian de las sinopsis y revisiones que engloban los resultados de estudios individuales primarios. También son diferentes de las revisiones sistemáticas que resumen los resultados de un grupo de estudios primarios.

Estudio Transversal-Descriptivo: es aquél que describe la frecuencia de un evento o de una exposición en un momento determinado (medición única). Permite examinar la relación entre un factor de riesgo (o exposición) y un efecto (o resultado) en una población definida y en un momento determinado (un corte). Llamados también estudios de prevalencia.

Evidencia indirecta: la información de que se dispone es indirecta en situaciones de ausencia de comparaciones directas entre las intervenciones consideradas, o de diferencias importantes entre los estudios disponibles y la población, las intervenciones o los desenlaces planteados en la pregunta de interés.

Grupo de discusión: técnica de investigación cualitativa que sirve para identificar actitudes, posicionamientos, valoraciones o percepciones acerca de algo o alguien que tienen un grupo de individuos.

Guía de práctica clínica: conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes.

Heterogeneidad: En los metanálisis la heterogeneidad se refiere a la variabilidad o a las diferencias en las estimaciones de los efectos entre los estudios. Es preciso diferenciar entre la “heterogeneidad estadística” o diferencias en los efectos declarados, y la “heterogeneidad clínica” o diferencias entre estudios en las características fundamentales de participantes, intervenciones o mediciones de resultados. Las pruebas estadísticas de heterogeneidad se utilizan para evaluar si la variabilidad observada en los resultados de los estudios es mayor a la que cabría esperar por azar.

Intervalo de confianza: es el rango dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto (nunca conocida exactamente) con un grado prefijado de seguridad o confianza. A menudo se habla de “intervalo de confianza al 95 %”. Quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor del efecto en estudio, en el 95 % de los casos que se midiera. Nota: los intervalos de confianza representan la probabilidad de cometer errores aleatorios, pero no de cometer errores sistemáticos (sesgos).

Investigación cualitativa: es una metodología que comprende una pluralidad de corrientes teóricas, métodos y técnicas, y se caracteriza por estudiar los fenómenos en su contexto natural, intentando encontrar el sentido o la interpretación de los mismos a partir de los significados que las personas les conceden. Para ello se sirve de los materiales empíricos (entrevistas, observaciones, textos, etc.) que mejor puedan describir las situaciones tanto rutinarias como problemáticas, y lo que significan en las vidas de los individuos.

Medline/PubMed: base de datos que contiene las citas y resúmenes de literatura biomédica, gestionada por la *National Library of Medicine* de EEUU.

Metaanálisis: es una técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) para evaluar la heterogeneidad y generar resultados globales. También se utiliza para referirse a las revisiones sistemáticas que utilizan metaanálisis.

Morbilidad: enfermedad o frecuencia en que se presenta una enfermedad en una población.

Mortalidad: Tasa de defunciones o el número de defunciones por una enfermedad determinada en un grupo de personas y un período determinado.

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*. Organismo independiente del NHS (*National Health Service* británico). Su papel es proveer a los clínicos, pacientes y al público en general de la mejor evidencia científica disponible, fundamentalmente en forma de guías clínicas, así como recomendaciones en salud pública y tecnologías sanitarias.

Odds Ratio (OR): es una medida de la eficacia del tratamiento. Si es igual a 1, el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si el OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Nótese que el efecto que se está midiendo puede ser adverso (p.e. muerte, discapacidad) o deseable (p.e. dejar de fumar).

Placebo: sustancia o procedimiento inactivo que se le administra a un participante, para comparar sus efectos con los de la intervención a estudio. Los placebos se utilizan en los ensayos clínicos para cegar a los sujetos sobre su asignación al tratamiento. El placebo no debe distinguirse de la intervención para asegurar un cegamiento adecuado.

Prevalencia: la proporción de personas con un hallazgo o enfermedad en una población determinada, en un momento dado.

Revisión sistemática: es una revisión de la evidencia, sobre un tema, proporcionada mediante un resumen de los estudios existentes sobre una pregunta específica, utilizando para ello métodos explícitos y sistemáticos de identificación, evaluación crítica y síntesis de la literatura científica. Puede incluir o no el metaanálisis.

Series de Casos: análisis de series de pacientes con la enfermedad.

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*. Agencia escocesa multidisciplinaria que elabora guías de práctica clínica con recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible, así como documentos metodológicos sobre el diseño de las mismas.

Abreviaturas

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica

ACP: *American College of Physicians*

ACR: *American College of Rheumatology*

ACV: Accidente cerebrovascular

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AINE: Antinflamatorios no esteroideos

AP: Atención Primaria

ARA-II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

ATP: Adenosín trifosfato

AUS: Ácido úrico sérico

AVAD: Años de Vida Ajustados por Discapacidad y mala salud

AVD: Años Vividos con Discapacidad y mala salud

AVP: Años de Vida Perdidos por muerte

BOE: Boletín Oficial del Estado

BSR: *British Society for Rheumatology*

CI: Cardiopatía isquémica

CINAHL: *Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature*

COXIB: Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa

CV: Cardiovascular

DDD: Dosis diaria definida

EA: Eventos adversos

EC: Ensayo clínico

ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

ECV: Enfermedades cardiovasculares

EMA: *European Medicines Agency* (Agencia Europea de Medicamentos)

EPISER: Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ERC: Enfermedad renal crónica

EULAR: *European League Against Rheumatism*

EVA: Escala analógica visual

FDA: *Food and Drug Administration*

FER: Fundación Española de Reumatología

FG: Filtrado glomerular

FR: Factor de riesgo

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GEG: Grupo Elaborador de la Guía

GPC: Guía de Práctica Clínica

HDL: High density lipoprotein (lipoproteínas de alta densidad)

HLA-B58: Antígeno leucocitario humano B58

HR: Hazard ratio

HTA: Hipertensión arterial

HU: Hiperuricemia

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

ICC: Insuficiencia cardíaca crónica

IECA: Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa

IXO: Inhibidor de la xantino oxidasa

MACE: *Major cardiovascular event* (acontecimientos adversos cardiovasculares graves)

MAP: Médicos de atención primaria

MTF: Metatarsofalángica (articulación)

NE: Nivel de evidencia

OR: *Odds ratio*

PICO: Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o Resultado

PRO: *Patient-reported Outcome*

RCS: Reacciones cutáneas adversas graves

RCV: Riesgo cardiovascular

RFA: Reactantes de fase aguda

RR: Riesgo relativo

RS: Revisión sistemática

SER: Sociedad Española de Reumatología

SF-36: *Short Form Health Survey*

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SPICE: *Setting/Perspective/Intervention/Comparison/Evaluation*

TAC: Tomografía axial computarizada

TC: Tomografía computarizada

TCDE: Tomografía computarizada de doble energía

TFG: Tasa de filtración glomerular

TRU: Terapia reductora de urato

T2T: *Treat to Target*

UE: Unión europea

UI: Unidad de Investigación

UMS: Urato monosódico

VPP: Valor predictivo positivo

Anexo 5. Declaración de intereses

Fernando Pérez Ruiz ha recibido financiación de Grünenthal, Instituto de Investigación Biomédica Biocruces Bizkaia, Lilly, Menarini, Novartis y la Fundación Española de Reumatología para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Amgen, Astellas, Astra-Zeneca, Grünenthal, Menarini y la Fundación Española de Reumatología en conceptos de ponencias y consultorías; financiación de Astra-Zeneca, Grünenthal, Menarini y la Fundación Española de Reumatología para la realización de programas educativos o cursos. Investigador principal de ensayos clínicos para Biogen, Gilead y Novartis; fondos para investigación, publicaciones y asistencia a eventos científicos de Asociación de Reumatólogos del Hospital de Cruces.

Petra Díaz del Campo trabaja en la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología que elabora Guías de Práctica Clínica multifinanciadas por la industria farmacéutica.

Mariano Andrés Collado ha recibido financiación de Menarini y Astra-Zeneca para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Menarini en conceptos de ponencias, y ayuda económica de Astra-Zeneca, Grünenthal y Horizon en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Enrique Calvo Aranda ha recibido financiación de Grünenthal, Menarini, Roche y Sobi para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Grünenthal, Janssen, Lilly, Menarini y Roche en conceptos de ponencias; ayuda económica de la Fundación Española de Reumatología por participar en una investigación; honorarios de Grünenthal en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías. También ha recibido ayuda económica en una empresa privada relacionada con la salud (consulta privada).

Eugenio De Miguel Mendieta ha recibido honorarios de Grünenthal y Menarini en conceptos de ponencias y ayuda económica de Grünenthal en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

César Díaz Torne ha recibido financiación de Menarini y la Fundación Española de Reumatología en conceptos de ponencias; honorarios de la Fundación Española de Reumatología en conceptos de ponencias, y ayuda económica de Grünenthal en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías y para la financiación de una investigación.

Iván Fernández Alonso ha declarado ausencia de intereses.

Gorka García Erauzkin ha recibido financiación de Grünenthal y de Menarini en concepto de ponencias.

Juan Carlos Hermosa Hernán ha recibido financiación de Menarini, la Fundación Española de Reumatología y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Esteve, Menarini, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y el SERMAS en conceptos de ponencias; ayuda económica de Menarini, Grünenthal y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria para la realización de programas educativos o cursos, y de MSD por participar en una investigación. También ha recibido financiación de Grünenthal en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Mercedes Jimenez Palop ha recibido financiación de MDS y Pfizer para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Roche, Rubio, la Fundación Española de Reumatología y la Sociedad Española de Reumatología de la Comunidad de Madrid (SORCOM) en concepto de ponencias y talleres.

Luis Mora Calleja ha declarado ausencia de intereses.

Jose Antonio Narváez García ha recibido financiación de Robi para la asistencia a cursos/congresos y honorarios de Abbvie y BTG-Covidien en conceptos de ponencias.

Rocío Segura Ruiz ha recibido financiación de Lilly y Novartis para la asistencia a cursos/congresos.

Francisca Sivera Mascaró ha recibido financiación de Menarini y Grünenthal para la asistencia a cursos/congresos; honorarios de Grünenthal y Menarini en conceptos de ponencias y financiación de Grünenthal, Astra-Zeneca y Horizon en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Bibliografía

1. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther.* 2015;32(1):31-41.
2. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(2):193-206.
3. Dalbeth N, Aati O, Kalluru R, Gamble GD, Horne A, Doyle AJ, *et al.* Relationship between structural joint damage and urate deposition in gout: a plain radiography and dual-energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1030-6.
4. Perez-Ruiz F, Desideri G. Improving adherence to gout therapy: an expert review. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:793-802.
5. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, Pascual E, de Miguel E, Ureña 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.
6. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open.* 2019;5(2):e001015.
7. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, *et al.* 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1431-46.
8. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, *et al.* 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29-42.
9. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, Doherty M, *et al.* Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):632-8.
10. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, Liote F, Richette P, Saag KG, *et al.* Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(9):561-8.
11. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, *et al.* Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther.* 2018;5(1):243-53.
12. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, *et al.* Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(2):261-6.
13. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(7):380-90.
14. EPISER2016. GdTdP. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España. Estudio EPISER2016. Madrid: Sociedad Española de Reumatología;2018.
15. Mohammed E, Browne LD, Kumar AUA, Adeeb F, Fraser AD, Stack AG. Prevalence and treatment of gout among patients with chronic kidney disease in the Irish health system: A national study. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210487.

16. Brigham MD, Milgroom A, Lenco MO, Tudor T, Kent JD, LaMoreaux B, *et al.* Prevalence of Gout in the Surviving United States Solid Organ Transplantation Population. *Transplant Proc.* 2019;51(10):3449-55.
17. Richette P, Clerson P, Périssin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):142-7.
18. Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):177-82.
19. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, *et al.* Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1765-70.
20. López de Argumedo M RE, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistemáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco;2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBa.
21. Cunningham MM, Jillings C. Individuals' descriptions of living with fibromyalgia. *Clin Nurs Res.* 2006;15(4):258-73.
22. Murray CJL LA. The Global Burden of Disease. Harvard University Press-World Health Organization, 1996.
23. Pereira J CJ, Álvarez E, Gènova R. . La medida de los problemas de salud en el ámbito Internacional: los estudios de carga de enfermedad. *Rev Admin Sanitaria* 2001;V(19): 441-66.
24. Murray CJ, Ezzati M, Flaxman AD, Lim S, Lozano R, Michaud C, *et al.* GBD 2010: design, definitions, and metrics. *Lancet.* 2012;380(9859):2063-6.
25. Murray CJL, Lopez AD. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 2017;390(10100):1460-4.
26. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1684-735.
27. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1736-88.
28. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858.
29. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1859-922.
30. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94.

31. GBD 2017 Population and Fertility Collaborators. Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1995-2051.
32. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
33. Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, Merriman TR. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(6):341-53.
34. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1305-9.
35. Krishnan E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009-10. *PLoS One*. 2012;7(11):e50046.
36. 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.
37. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;336(7639):309-12.
38. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-1.
39. Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, Tamai I. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2. *PLoS One*. 2012;7(2):e30456.
40. Matsuo H, Nakayama A, Sakiyama M, Chiba T, Shimizu S, Kawamura Y, *et al*. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload. *Sci Rep*. 2014;4:3755.
41. Wallace MC, Roberts RL, Nanavati P, Miner JN, Dalbeth N, Topless R, *et al*. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: replication and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(4):656-60.
42. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-52.
43. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):157-8.
44. Dalbeth N, Pool B, Gamble GD, Smith T, Callon KE, McQueen FM, *et al*. Cellular characterization of the gouty tophus: a quantitative analysis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1549-56.
45. Sapsford M, Gamble GD, Aati O, Knight J, Horne A, Doyle AJ, *et al*. Relationship of bone erosion with the urate and soft tissue components of the tophus in gout: a dual energy computed tomography study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):129-33.
46. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1598-600.
47. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, *et al*. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-68.

48. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda J, *et al.* 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):31-8.
49. Nötzel A, Hermann KG, Feist E, Kedor C, Ziegeler K, Stroux A, *et al.* Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography and joint aspiration: a prospective study in patients with suspected gouty arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(6):1061-7.
50. Taylor WJ, Fransen J, Dalbeth N, Neogi T, Ralph Schumacher H, Brown M, *et al.* Diagnostic Arthrocentesis for Suspicion of Gout Is Safe and Well Tolerated. *J Rheumatol.* 2016;43(1):150-3.
51. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, *et al.* 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1789-98.
52. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895-900.
53. Kellgren JH JM, Ball J. Epidemiology of chronic rheumatism Vol I. Oxford: Blackwell Scientific. Publications, 1963:326-7.
54. JL D. Report from the subcommittee on diagnostic criteria for gout. In: Bennett PH, Wood PH, eds. Proceedings from the Third International Symposium;1966 June 5-10;New York, New York. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968:385-7.
55. Peláez-Ballestas I, Hernández Cuevas C, Burgos-Vargas R, Hernández Roque L, Terán 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.
56. 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.
57. Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, Fransen J, Jansen TL, Schumacher HR, *et al.* Performance of Ultrasound in the Diagnosis of Gout in a Multicenter Study: Comparison With Monosodium Urate Monohydrate Crystal Analysis as the Gold Standard. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(2):429-38.
58. 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.
59. Hernández-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. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(2):65-7.
60. 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.
61. 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.

62. 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.
63. 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.
64. Perlstein TS, Gumieniak 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(6):1031-6.
65. 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;48(6):1037-42.
66. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension*. 2007;49(2):298-303.
67. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Jr., Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(2):267-72.
68. 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.
69. Høiegggen 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.
70. 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.
71. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Alftan 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(14):1546-51.
72. Perry ME, Sturrock RD. Gout is a risk factor for cardiovascular disease. *Practitioner*. 2007;251(1701):25-8.
73. Puig JG, Martínez 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.
74. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia, and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):118-24.
75. Gaffo AL, Dalbeth N, Saag KG, Singh JA, Rahn EJ, Mudano AS, *et al*. Brief Report: Validation of a Definition of Flare in Patients With Established Gout. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(3):462-7.
76. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388(10055):2039-52.
77. 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. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(4):597-604.

78. Bhole V, de Vera M, Rahman MM, Krishnan E, Choi H. Epidemiology of gout in women: Fifty-two-year followup of a prospective cohort. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1069-76.
79. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-87.e1.
80. Roughley M, Sultan AA, Clarson L, Muller S, Whittle R, Belcher J, *et al.* Risk of chronic kidney disease in patients with gout and the impact of urate lowering therapy: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):243.
81. Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Ten Klooster PM, Jansen T, Vonkeman HE, van de Laar M. A systematic literature review of patient-reported outcome measures used in gout: an evaluation of their content and measurement properties. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):63.
82. 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.
83. Chinchilla SP, Doherty M, Abhishek A. Gout Activity Score has predictive validity and is sensitive to change: results from the Nottingham Gout Treatment Trial (Phase II). *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(8):1378-82.
84. Schlesinger N, Edwards NL, Khanna PP, Yeo AE, Lipsky PE. Evaluation of Proposed Criteria for Remission and Evidence-Based Development of Criteria for Complete Response in Patients With Chronic Refractory Gout. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(4):236-43.
85. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15(2):189-92.
86. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.
87. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, *et al.* The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):1246.
88. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, *et al.* Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):908-11.
89. 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.
90. Andres M, Bernal JA, Arenas MD, Pascual E. Synovial fluid leukocyte count in asymptomatic hyperuricaemia with crystal deposition: a proof-of-concept study. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(6):1104-5.
91. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Perez E, Silveira LH, Ventura-Rios L, Vancini G, *et al.* Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1814-21.

92. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, Sanchez-Paya J, Pascual E, Vela P, *et al.* Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1531-9.
93. So AK, Martinon F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):639-47.
94. Andres M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7(10):Cd010156.
95. McGowan B, Bennett K, Silke C, Whelan B. Adherence and persistence to urate-lowering therapies in the Irish setting. *Clin Rheumatol.* 2016;35(3):715-21.
96. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):826-30.
97. Romeijnders AC, Gorter KJ. [Summary of the Dutch College of General Practitioners' "Gout" Standard]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146(7):309-13.
98. Meyers OL, Cassim B, Mody GM. Hyperuricaemia and gout: clinical guideline 2003. *S Afr Med J.* 2003;93(12 Pt 2):961-71.
99. Sivera F, Andres M, Carmona L, Kydd AS, Moi J, Seth R, *et al.* Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328-35.
100. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):58-68.
101. Yu KH, Chen DY, Chen JH, Chen SY, Chen SM, Cheng TT, *et al.* Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(4):772-87.
102. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, *et al.* Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):270-6.
103. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, *et al.* Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2529-36.
104. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the "dirty dish" hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):4002-6.
105. Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, O'Hanlon CE, Tariq A, *et al.* Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):37-51.
106. 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.

107. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med.* 2012;125(11):1126-34.e7.
108. Hill EM, Sky K, Sit M, Collamer A, Higgs J. Does starting allopurinol prolong acute treated gout? A randomized clinical trial. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(3):120-5.
109. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P, *et al.* A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1522-8.
110. Dalbeth N, Billington K, Doyle A, Frampton C, Tan P, Aati O, *et al.* Effects of Allopurinol Dose Escalation on Bone Erosion and Urate Volume in Gout: A Dual-Energy Computed Tomography Imaging Study Within a Randomized, Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1739-46.
111. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, Horne A, Frampton C, Tan P, *et al.* The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):283.
112. 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.
113. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, Choi HK, Hunt B, MacDonald PA, *et al.* Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(12):2386-95.
114. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(8):2035-43.
115. Gunawardhana L, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Saag K. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):99.
116. Saag KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K, *et al.* Efficacy and Safety of Febuxostat Extended and Immediate Release in Patients with Gout and Renal Impairment: Phase III Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(1):143-153.
117. 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.
118. 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.
119. 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.

120. Wang S. The efficacy of febuxostat and allopurinol in the treatment of gout with hyperuricemia. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(4(Special)):1623-7.
121. Xu S, Liu X, Ming J, Chen S, Wang Y, Liu X, *et al.* A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(6):669-78.
122. Yu KH, Lai JH, Hsu PN, Chen DY, Chen CJ, Lin HY. Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicentre, allopurinol-controlled study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(4):304-11.
123. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, *et al.* Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-10.
124. 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.
125. 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.
126. Liang N, Sun M, Sun R, Xu T, Cui L, Wang C, *et al.* Baseline urate level and renal function predict outcomes of urate-lowering therapy using low doses of febuxostat and benzbromarone: a prospective, randomized controlled study in a Chinese primary gout cohort. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):200.
127. Sundry 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.
128. Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, Kopicko J, Fung M, Adler S, *et al.* Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: a 6 month phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(12):2170-8.
129. Deus-Yela J, Soler MD, Pelayo-Vergara R, Vidal-Samso J. [Transcranial direct current stimulation for the treatment of fibromyalgia: a systematic review]. *Rev Neurol.* 2017;65(8):353-60.
130. Wu JY, Chang YT, Lin YC, Lee CH, Loh EW, Wu MY, *et al.* Efficacy and Safety of Lesinurad in Patients with Hyperuricemia Associated with Gout: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy.* 2018;38(11):1106-119.
131. Akkasilpa S, Osiri M, Deesomchok U, Avihingsanon Y. The efficacy of combined low dose of Allopurinol and benzbromarone compared to standard dose of Allopurinol in hyperuricemia. *J Med Assoc Thai.* 2004;87(9):1087-91.
132. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Fung M, Baumgartner S, *et al.* Efficacy and safety during extended treatment of lesinurad in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: CRYSTAL extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):8.
133. 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.

134. Azevedo VF, Buiar PG, Giovanella LH, Severo CR, Carvalho M. Allopurinol, benzbromarone, or a combination in treating patients with gout: analysis of a series of outpatients. *Int J Rheumatol*. 2014;263720.
135. Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, Suster M, Shen Z, Polvent E, *et al*. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2167-74.
136. Baumgartner S, Yeh LT, Shen Z, Kerr B, Manhard K, Quart B. The Effect of Lesinurad in Combination With Allopurinol on Serum Uric Acid Levels in Patients With Gout. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(9):1164-70.
137. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. FICHA TECNICA Zurampic 200mg comprimidos recubiertos con película. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151080003/FT_1151080003.pdf.
138. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lesinurad (Zurampic®) en el tratamiento de la hiperuricemia IPT, 41/2018. VI. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lesinurad-Zurampic-hiperuricemia-gota.pdf>
139. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. FICHA TECNICA Colchicina 1mg comprimidos. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/33720/FT_33720.html
140. Yu J, Qiu Q, Liang L, Yang X, Xu H. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339-44.
141. Adwan MH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(1):3.
142. Bernal JA, Quilis N, Andres M, Sivera F, Pascual E. Gout: optimizing treatment to achieve a disease cure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(2):135-44.
143. Billy CA, Lim RT, Ruospo M, Palmer SC, Strippoli GFM. Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol*. 2018;45(1):128-36.
144. van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewe RB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;16(9):Cd010120.
145. van Durme CM, Wechalekar MD, Landewe RB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of acute gout. *Jama*. 2015;313(22):2276-7.
146. Yu J, Lu H, Zhou J, Xie Z, Wen C, Xu Z. Oral prednisolone versus non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of acute gout: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammopharmacology*. 2018;26(3):717-23.
147. Zhang S, Zhang Y, Liu P, Zhang W, Ma JL, Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):151-8.
148. Daoussis D, Antonopoulos I, Andonopoulos AP. ACTH as a treatment for acute crystal-induced arthritis: update on clinical evidence and mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):648-53.

149. Nisar MK. Crystallising the role of adrenocorticotrophic hormone in the management of acute gout: a review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):137-45.
150. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Hauser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*. 2016;30(1):47-61.
151. 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.
152. Suh YS, Cheon YH, Kim JE, Kim JM, Kim SH, Lee WS, *et al*. Usefulness of plain radiography for assessing hypouricemic treatment response in patients with tophaceous gout. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(11):1183-8.
153. Durcan L, Grainger R, Keen HI, Taylor WJ, Dalbeth N. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):570-9.
154. Dalbeth N, Doyle AJ, McQueen FM, Sundy J, Baraf HS. Exploratory study of radiographic change in patients with tophaceous gout treated with intensive urate-lowering therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(1):82-5.
155. Dalbeth N, Aati O, Gamble GD, Horne A, House ME, Roger M, *et al*. Zoledronate for prevention of bone erosion in tophaceous gout: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1044-51.
156. 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.
157. 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.
158. Ramon A, Bohm-Sigraund A, Pottecher P, Richette P, Maillefert JF, Devilliers H, *et al*. Role of dual-energy CT in the diagnosis and follow-up of gout: systematic analysis of the literature. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):587-95.
159. Araujo EG, Bayat S, Petsch C, Englbrecht M, Faustini F, Kleyer A, *et al*. Tophus resolution with pegloticase: a prospective dual-energy CT study. *RMD Open*. 2015;17(1):e000075.
160. Bayat S, Aati O, Rech J, Sapsford M, Cavallaro A, Lell M, *et al*. Development of a Dual-Energy Computed Tomography Scoring System for Measurement of Urate Deposition in Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(6):769-75.
161. Rajan A, Aati O, Kalluru R, Gamble GD, Horne A, Doyle AJ, *et al*. Lack of change in urate deposition by dual-energy computed tomography among clinically stable patients with long-standing tophaceous gout: a prospective longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(5):R160.
162. Sun Y, Chen H, Zhang Z, Ma L, Zhou J, Zhou Y, *et al*. Dual-energy computed tomography for monitoring the effect of urate-lowering therapy in gouty arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(8):880-5.
163. Zhang Z, Zhang X, Sun Y, Chen H, Kong X, Zhou J, *et al*. New urate depositions on dual-energy computed tomography in gouty arthritis during urate-lowering therapy. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1365-72.

164. Villaverde V, Rosario MP, Loza E, Perez F. Systematic review of the value of ultrasound and magnetic resonance musculoskeletal imaging in the evaluation of response to treatment of gout. *Reumatol Clin*. 2014;10(3):160-3.
165. 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.
166. 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.
167. Peiteado D VA, de Miguel E, Ordonez MC, Martin-Mola E. Longitudinal study of ultrasonography sensibility to change in patients with gout after one year of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2010;69 Suppl 3:713.
168. Ottaviani S, Gill G, Aubrun A, Palazzo E, Meyer O, Dieude P. Ultrasound in gout: a useful tool for following urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2015;82(1):42-4.
169. Peiteado D, Villalba A, Martin-Mola E, Balsa A, De Miguel E. Ultrasound sensitivity to changes in gout: a longitudinal study after two years of treatment. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(5):746-51.
170. 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.
171. Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1507-16.
172. 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.
173. 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. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(10):981-3.
174. Ryu HJ, Song R, Kim HW, Kim JH, Lee EY, Lee YJ, *et al*. Clinical risk factors for adverse events in allopurinol users. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(2):211-6.
175. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, Juo CG, Graham GG, Lee MH, *et al*. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157-64.
176. Keller SF, Lu N, Blumenthal KG, Rai SK, Yokose C, Choi JWJ, *et al*. Racial/ethnic variation and risk factors for allopurinol-associated severe cutaneous adverse reactions: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1187-93.
177. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, Horne A, Frampton C, Tan P, *et al*. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):2065-70.
178. Paisansinsup T, Breitenstein MK, Schousboe JT. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(4):180-6.
179. 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.

180. Liu CT, Chen CY, Hsu CY, Huang PH, Lin FY, Chen JW, *et al.* Risk of Febuxostat-Associated Myopathy in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(5):744-50.
181. Liu X, Liu K, Sun Q, Wang Y, Meng J, Xu Z, *et al.* Efficacy and safety of febuxostat for treating hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and in renal transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2018;16(3):1859-65.
182. van Echteld IA, van Durme C, Falzon L, Landewe RB, van der Heijde DM, Aletaha D. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl.* 2014;92:48-54.
183. Becker MA, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1011-7.
184. Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age. *BMC Geriatr.* 2012;12:11.
185. Wells AF, MacDonald PA, Chefo S, Jackson RL. African American patients with gout: efficacy and safety of febuxostat vs allopurinol. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:15.
186. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, Lawrence D, Schulman KL. Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;10(8):393-401.
187. Hosoya T, Ichida K, Tabe A, Sakai O. Combined therapy using allopurinol and benzbromarone for gout and hyperuricemia complicated with renal disorder. *Japanese Journal of Rheumatology.* 1992;4(2):77-90.
188. Kumar S, Ng J, Gow P. Benzbromarone therapy in management of refractory gout. *N Z Med J.* 2005;24;118(1217):U1528.
189. Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, *et al.* Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(5):811-20.
190. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, *et al.* Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):203-12.
191. Perez-Ruiz F, Sundry JS, Miner JN, Cravets M, Storgard C. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(6):1074-80.
192. Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N, *et al.* Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (hoboken, NJ).* 2017;69(9):1903-13.
193. Perez-Ruiz F, Jansen TL, Tausche AK, Richette P, Liote F, So AK, *et al.* Reassessing the Safety Profile of Lesinurad in Combination with Xanthine Oxidase Inhibitor Therapy. *Rheumatol Ther.* 2019;6(1):101-8.

194. Yood RA, Ottery FD, Irish W, Wolfson M. Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *BMC Res Notes*. 2014;7:54.
195. Shelmadine B, Bowden RG, Wilson RL, Beavers D, Hartman J. The effects of lowering uric acid levels using allopurinol on markers of metabolic syndrome in end-stage renal disease patients: a pilot study. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(5):385-9.
196. Tsuruta Y, Kikuchi K, Tsuruta Y, Sasaki Y, Moriyama T, Itabashi M, *et al*. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: a randomized controlled study. *Hemodialysis international International symposium on home hemodialysis*. 2015;19(4):514-20.
197. Poh XE, Lee CT, Pei SN. Febuxostat-induced agranulocytosis in an end-stage renal disease patient: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(2):e5863.
198. European Medicines Agency. PhVWP monthly report on safety concerns, guidelines and general matters. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf.
199. Park DJ, Kang JH, Lee JW, Lee KE, Wen L, Kim TJ, *et al*. Cost-effectiveness analysis of HLA-B5801 genotyping in the treatment of gout patients with chronic renal insufficiency in Korea. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(2):280-7.
200. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2008;26(2):269-75.
201. Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, McCarty DJ. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 1977;60(5):999-1007.
202. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(12):3553-62.
203. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, *et al*. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int*. 2005;67(5):1739-42.
204. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, *et al*. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101-6.
205. Vásquez-Vivar J, Santos AM, Junqueira VB, Augusto O. Peroxynitrite-mediated formation of free radicals in human plasma: EPR detection of ascorbyl, albumin-thiyl and uric acid-derived free radicals. *Biochem J*. 1996;314 (Pt 3)(Pt 3):869-76.
206. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-21.
207. 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.
208. Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):265-70.
209. Li M, Hu X, Fan Y, Li K, Zhang X, Hou W, *et al*. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:19520.

210. Liu SC, Xia L, Zhang J, Lu XH, Hu DK, Zhang HT, *et al.* Gout and Risk of Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134088.
211. Gancheva R, Kundurdjiev A, Ivanova M, Kundurzhiev T, Kolarov Z. Evaluation of cardiovascular risk in stages of gout by a complex multimodal ultrasonography. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):121-30.
212. Libby P RP. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:A33-A46.
213. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, *et al.* EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):17-28.
214. Andrés M, Bernal JA, Sivera F, Quilis N, Carmona L, Vela P, *et al.* Cardiovascular risk of patients with gout seen at rheumatology clinics following a structured assessment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1263-8.
215. Sanitarios AEdMyP. Nota informativa de seguridad de Medicamentos 2012/10 Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios;2012 [updated 10/22/2012. <https://www.aemps.gob.es>.
216. Perez-Ruiz F. New treatments for gout. *Joint Bone Spine*. 2007;74(4):313-5.
217. 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.
218. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(7):1144-53.
219. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R, *et al.* Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18(1):24.
220. Cuenca JA, Balda J, Palacio A, Young L, Pillinger MH, Tamariz L. Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Rheumatol*. 2019;3:1076189.
221. Lin HC, Daimon M, Wang CH, Ho Y, Uang YS, Chiang SJ, *et al.* Allopurinol, benzbromarone and risk of coronary heart disease in gout patients: A population-based study. *Int J Cardiol*. 2017;233:85-90.
222. Stamp LK, Haslett J, Frampton C, White D, Gardner D, Stebbings S, *et al.* The safety and efficacy of benzbromarone in gout in Aotearoa New Zealand. *Intern Med J*. 2016;46(9):1075-80.
223. Terkeltaub R, Saag KG, Goldfarb DS, Baumgartner S, Schechter BM, Valiyil R, *et al.* Integrated safety studies of the urate reabsorption inhibitor lesinurad in treatment of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):61-9.

224. Katsiki N, Borghi C. The future of febuxostat after the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES) trial: who CARES? Expert Opin Pharmacother. 2018;19(17):1853-6.
225. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. Arthritis Rheumatol. 2018;70(11):1702-9.
226. Bubb MR. Excess Deaths Upon Cessation of Xanthine Oxidase Inhibitor Treatment-Da-ta From the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial: Comment on the Article by Choi *et al*. Arthritis Rheumatol. 2019;71(8):1391-2.
227. Jansen T, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. Clin Rheumatol. 2019;38(1):263-5.
228. Ghang B, Ahn SM, Kim J, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Discontinuing febuxostat might cause more deaths than continuing febuxostat: the untold story from the CARES trial. Rheumatology (Oxford). 2020;59(6):1439-40.
229. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. FICHA TECNICA Zurampic 200mg comprimidos recubiertos con película. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151080003/FT_1151080003.pdf.
230. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. FICHA TECNICA Alopurinol. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63482/p_63482.pdf
231. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. FICHA TECNICA Febuxostat. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83576/FT_83576.html.
232. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. FICHA TECNICA Benzobromarona. https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/urinorm_FT.pdf.
233. Jacobs F, Mamzer-Bruneel MF, Skhiri H, Thervet E, Legendre C, Kreis H. Safety of the mycophenolate mofetil-allopurinol combination in kidney transplant recipients with gout. Transplantation. 1997;64(7):1087-8.
234. Navascués RA, Gómez E, Rodríguez M, Lares AS, Baltar J, Grande JA. Safety of the allopurinol-mycophenolate mofetil combination in the treatment of hyperuricemia of kidney transplant recipients. Nephron. 2002;91(1):173-4.
235. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, Gibbs P, Alexander GJ. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. Transplantation. 2001;72(10):1689-91.
236. Dowell A, Morris C, Macdonald L, Stubbe M. "I can't bend it and it hurts like mad": direct observation of gout consultations in routine primary health care. BMC Fam Pract. 2017;18(1):91.
237. Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, Booth M, Maglione MA, Han D, *et al*. Diagnosis of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2017;166(1):27-36.

238. Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166(1):52-7.
239. Rimler E LJ, Higdon J, Cosco D, Jones D. A primary care perspective in gout. *The Open Urology & Nephrology Journal.* 2016;9 (Suppl 1): 27-34.
240. Perez-Ruiz F, Moreno-Lledo A, Urionaguena I, Dickson AJ. Treat to target in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_1):i20-i6.
241. Alvarez-Lario B, Alonso-Valdivielso JL. [Hyperuricemia and gout; the role of diet]. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):760-70.
242. Abhishek A, Doherty M. Education and non-pharmacological approaches for gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(suppl_1):i51-i8.
243. Pereira Pernambuco A, de Souza Cota Carvalho L, Pereira Leite Schetino L, Cunha Polese J, de Souza Viana R, d' Avila Reis D. Effects of a health education program on cytokines and cortisol levels in fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *Adv Rheumatol.* 2018;58(1):21.
244. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective - A review. *J Adv Res.* 2017;8(5):495-511.
245. Ramsubeik K, Ramrattan LA, Kaeley GS, Singh JA. Effectiveness of healthcare educational and behavioral interventions to improve gout outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(12):235-52.
246. Harrold LR, Mazor KM, Peterson D, Naz N, Firreno C, Yood RA. Patients' knowledge and beliefs concerning gout and its treatment: a population based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:180.
247. Beyl RN, Jr., Hughes L, Morgan S. Update on Importance of Diet in Gout. *Am J Med.* 2016;129(11):1153-8.
248. Fuller A, Jenkins W, Doherty M, Abhishek A. Nurse-led care is preferred over GP-led care of gout and improves gout outcomes: results of Nottingham Gout Treatment Trial follow-up study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(3):575-579.
249. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, *et al.* Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10156):1403-12.
250. Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(9):1490-5.
251. Deprouw C, Guignot M, Bougeois-Sarran C, Bougeois-Sarran C, Coblenz-Baumann L, Ea HK. Partners and nurses' knowledge and representations of gout: A qualitative study. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):769-76.
252. De Vera MA, Marcotte G, Rai S, Galo JS, Bhole V. Medication adherence in gout: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(10):1551-9.
253. WHO. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/.
254. Corbett EJM, Pentony P, McGill NW. Achieving serum urate targets in gout: an audit in a gout-oriented rheumatology practice. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(7):894-7.

255. Dehlin M, Ekström EH, Petzold M, Strömberg U, Telg G, Jacobsson LT. Factors associated with initiation and persistence of urate-lowering therapy. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):6.
256. Latif Z, Abhishek A. Are Doctors the Best People to Manage Gout? Is There a Role for Nurses and Pharmacists? *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(3):14.
257. Latif ZP, Nakafero G, Jenkins W, Doherty M, Abhishek A. Implication of nurse intervention on engagement with urate-lowering drugs: A qualitative study of participants in a RCT of nurse led care. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):357-62.
258. Liddle J, Roddy E, Mallen CD, Hider SL, Prinjha S, Ziebland S, *et al*. Mapping patients' experiences from initial symptoms to gout diagnosis: a qualitative exploration. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008323.
259. Howren A, Cox SM, Shojania K, Rai SK, Choi HK, De Vera MA. How patients with gout become engaged in disease management: a constructivist grounded theory study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):110.
260. Prowse RL, Dalbeth N, Kavanaugh A, Adebajo AO, Gaffo AL, Terkeltaub R, *et al*. A delphi exercise to identify characteristic features of gout - opinions from patients and physicians, the first stage in developing new classification criteria. *Journal of Rheumatology*. 2013;40(4):498-505.
261. Petrie KJ, MacKrell K, Derksen C, Dalbeth N. An illness by any other name: The effect of renaming gout on illness and treatment perceptions. *Health Psychology*. 2018;37(1):37-41.
262. Seow LL, Jiao N, Wang W, Holroyd E, Teng GG, He HG. A Qualitative Study Exploring Perceptions of Patients With Gout. *Clin Nurs Res*. 2020;29(1):56-65.
263. Tatlock S, Rüdell K, Panter C, Arbuckle R, Harrold LR, Taylor WJ, *et al*. What outcomes are important for gout patients? In-depth qualitative research into the gout patient experience to determine optimal endpoints for evaluating therapeutic interventions. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*. 2017;10(1):65-79.
264. Vaccher S, Kannangara DR, Baysari MT, Reath J, Zwar N, Williams KM, *et al*. Barriers to Care in Gout: From Prescriber to Patient. *J Rheumatol*. 2016;43(1):144-9.
265. Lindsay K, Gow P, Vanderpyl J, Logo P, Dalbeth N. The experience and impact of living with gout: a study of men with chronic gout using a qualitative grounded theory approach. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(1):1-6.
266. Martini N, Bryant L, Te Karu L, Aho L, Chan R, Miao J, *et al*. Living with gout in New Zealand: an exploratory study into people's knowledge about the disease and its treatment. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(3):125-9.
267. Singh JA, Herbey I, Bharat A, Dinnella JE, Pullman-Mooar S, Eisen S, *et al*. Gout Self-Management in African American Veterans: A Qualitative Exploration of Challenges and Solutions From Patients' Perspectives. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1724-32.
268. Aati O, Taylor WJ, Horne A, Dalbeth N. Toward development of a Tophus Impact Questionnaire: a qualitative study exploring the experience of people with tophaceous gout. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(5):251-5.
269. Richardson JC, Liddle J, Mallen CD, Roddy E, Hider S, Prinjha S, *et al*. A joint effort over a period of time: factors affecting use of urate-lowering therapy for long-term treatment of gout. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:249.

270. Walsh CP, Prior JA, Chandratre P, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Illness perceptions of gout patients and the use of allopurinol in primary care: baseline findings from a prospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:1-6.
271. Morris C, Macdonald L, Stubbe M, Dowell A. "It's complicated" - talking about gout medicines in primary care consultations: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):114.
272. Dalbeth N, Petrie KJ, House M, Chong J, Leung W, Chegudi R, *et al*. Illness perceptions in patients with gout and the relationship with progression of musculoskeletal disability. *Arthritis Care & Research*. 2011;63(11):1605-12.
273. Singh JA. Facilitators and barriers to adherence to urate-lowering therapy in African-Americans with gout: a qualitative study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R82.
274. Harrold LR, Mazor KM, Velten S, Ockene IS, Yood RA. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Illn*. 2010;6(4):263-71.
275. Te Karu L, Bryant L, Elley CR. Maori experiences and perceptions of gout and its treatment: a kaupapa Maori qualitative study. *J Prim Health Care*. 2013;5(3):214-22.
276. Jeyaruban A, Soden M, Larkins S. General practitioners' perspectives on the management of gout: a qualitative study. *Postgrad Med J*. 2016;92(1092):603-7.
277. Humphrey C, Hulme R, Dalbeth N, Gow P, Arroll B, Lindsay K. A qualitative study to explore health professionals' experience of treating gout: understanding perceived barriers to effective gout management. *J Prim Health Care*. 2016;8(2):149-56.
278. Chandratre P, Mallen CD, Roddy E, Liddle J, Richardson J. "You want to get on with the rest of your life": a qualitative study of health-related quality of life in gout. *Clin Rheumatol*. 2016;35(5):1197-205.
279. Prior JA, Mallen CD, Chandratre P, Muller S, Richardson J, Roddy E. Gout characteristics associate with depression, but not anxiety, in primary care: Baseline findings from a prospective cohort study. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5):553-8.
280. Serlachius A, Gamble G, House M, Vincent ZL, Knight J, Horne A, *et al*. Illness Perceptions and Mortality in Patients With Gout: A Prospective Observational Study. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(9):1444-8.
281. Singh JA. Gout and sexual function: patient perspective of how gout affects personal relationships and intimacy. *BMC Rheumatol*. 2019;3:8.
282. Rebello C, Thomson M, Bassett-Clarke D, Martini N. Patient awareness, knowledge and use of colchicine: an exploratory qualitative study in the Counties Manukau region, Auckland, New Zealand. *J Prim Health Care*. 2016;8(2):140-8.
283. van Onna M, Hinsenveld E, de Vries H, Boonen A. Health literacy in patients dealing with gout: a qualitative study. *Clin Rheumatol*. 2015;34(9):1599-603.
284. Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, Townsend AF, Shojania K, De Vera MA. Key barriers to gout care: A systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018;57(7):1282-92.
285. Nguyen AD, Frensham LJ, Wong MX, Meslin SM, Martin P, Lau AY, *et al*. mHealth App Patient Testing and Review of Educational Materials Designed for Self-Management of Gout Patients: Descriptive Qualitative Studies. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2018;6(10):e182.

286. Counsell AB, Nguyen AD, Baysari MT, Kannangara DRW, McLachlan AJ, Day RO. Exploring current and potential roles of Australian community pharmacists in gout management: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2018;19(1):54.
287. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/oI.
288. Network. SIG. A guideline developers' handbook (Publication nº 50). Edinburgh: SIGN: 2001 [actualizado 2004].
289. National Institute for Clinical Excellence. The guidelines manual. London: National Institute for Clinical Excellence: 2004. [actualizado 2007].
290. Oxford Centre for Evidence-based Medicine [sede Web]. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. Oxford: 2007.
291. Rector TS, Taylor BC, TJ. W. Chapter 12: systematic review of prognostic tests. *J Gen Intern Med.* 2012;27 Suppl 1: S94-101.
292. Guipclíngot. Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. Sociedad Española de Reumatología. 2013. <https://www.ser.es/guia-de-manejo-de-la-gota/>.

La Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Gota (GuipClinGot) es un documento elaborado por la Sociedad Española de Reumatología (SER), resultado del trabajo de un grupo multidisciplinar formado por los profesionales sanitarios implicados en el manejo habitual de pacientes con Gota. El objetivo de esta nueva versión de la GuipClinGot es proporcionar a los profesionales de la salud recomendaciones prácticas basadas en la mejor evidencia científica disponible para abordar el tratamiento y el seguimiento más efectivo seguro y eficiente de esta enfermedad.

La gota es una enfermedad cuya importancia radica en tres aspectos fundamentales: primero es frecuente; segundo, es reversible; tercero, tiene tratamientos altamente efectivos. Sin embargo, la cronicación de una enfermedad reversible conlleva un impacto relevante en el consumo de recursos sanitarios y sociales.

Disponer de una herramienta como la GuipClinGot es esencial para reducir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar la atención y calidad de vida de las personas con esta enfermedad.



978-84-09-08450-0



9 788409 242108