



Gota

Sandoval-Castro Carlos Eduardo¹, Padilla-Ibarra Jorge²

Resumen

La gota es una de las más antiguas y complejas enfermedades conocidas, su prevalencia ha crecido en años recientes, especialmente en países desarrollados, debido al incremento de múltiples comorbilidades, edad avanzada, hiperuricemia, dieta y estilo de vida. Entre más se conoce de esta enfermedad más compleja se vuelve. Es importante conocer los factores de riesgo para el desarrollo de la gota, su fisiopatología y los avances en su tratamiento, poniendo especial atención en las medidas dietéticas y tratamientos farmacológicos para prevenir y tratar el episodio agudo de gota. Actualmente existen nuevas opciones terapéuticas para el manejo de brotes agudos, como febuxostat y la uricasa pegilada, aprobadas en septiembre de 2010 por la administración de drogas y alimentos ó FDA (por sus siglas en inglés). El objetivo de esta revisión es ayudar a comprender la complejidad de esta enfermedad y dirigir el manejo de la hiperuricemia y la gota.

Palabras clave: *ácido úrico, allopurinol, gota, hiperuricemia, tofos.*

Gout

Abstract

Gout, is one of the most antique and complex diseases known and it has doubled its prevalence in recent years, specially in the United States and other developed countries, due to the increased number of multiple comorbidities, advanced age, hyperuricemia, diet and life style factors. Indeed, the more we know about this disease, the more complex it becomes. This Review has different objectives; to understand the importance of risk factors for developing gout and to review the last decade advances in treatment. Making emphasis in the employment of dietary measures and pharmacologic treatments for active gouty arthritis. Not only focused in the disease treatment but also, and most importantly, in the prevention of gout flares and the importance of lowering hyperuricemia levels. In addition, new techniques for the developing of tophus in order to analyze how this can make a difference in the treatment and the patient's follow up. A revision among the newest therapies for the management of acute flares, such as febuxostat and pegylated uricase urate-lowering therapy, just recently approved on September 2010 by the FDA for gout treatment. Hoping that this review helps their readers comprehend the complexity of this disease, and helping lead the management of hyperuricemia and gout, reducing risk and having improvements in patient-centered outcomes.

Key words: *allopurinol, gout, hyperuricemia, tophus, uric acid.*

1. Médico Interno de Pregrado del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", y actual instructor del Departamento de Anatomía e Histología de la Universidad de Guadalajara (Centro Universitario de Ciencias de la Salud)

2. Médico Interno de Pregrado del Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde", y actual Instructor del Departamento de Fisiología, Fisiopatología y Terapéutica Farmacológica del Laboratorio de Ciencias Fisiológicas, Departamento de Fisiología del Centro de Ciencias de la Salud CUCS de la Universidad de Guadalajara.

Contacto al correo electrónico: trasco_sc@hotmail.com

Sandoval-Castro CE, Padilla-Ibarra J. Gota; *Rev Med MD*; 3(1) 14-20

Introducción

La "gota" es una de las primeras enfermedades conocidas en la historia de la medicina, algunas de las primeras observaciones sobre ella fueron hechas por los egipcios en el 2640 a.C., reconociendo la Podagra que comprometía las primeras articulaciones metacarpofalángicas (Imagen 1). Posteriormente en el siglo V, Hipócrates la describió en los aforismos y Galeno asoció la gota con la glotonería y el alcoholismo.¹

La gota se define como un desorden del metabolismo que se caracteriza por un estado crónico de hiperuricemia (>6.8 mg/dl o >360 mmol) en el cual los niveles fisiológicos se sobrepasan y ocurre una precipitación con la consecuente formación de cristales de urato monosódico, estos cristales tanto microscópicos como macroscópicos se depositan en tejidos blandos y líquido sinovial despertando cuadros intensos y agudos de inflamación tanto articular como periarticular.

Epidemiología

En los últimos años la incidencia de gota se ha duplicado en los EUA y en países con economías emergentes, ocupando la principal causa de artritis a nivel mundial. Se calcula que entre 1 y 2% de la población adulta tiene gota, observándose que el incremento en la incidencia tiene múltiples causas, entre ellas el consumo de una dieta rica en purinas. Es necesario tener en cuenta que debido a que en los últimos años la tasa de mortalidad por problemas cardíacos ha disminuido, tiene como consecuencia un aumento en la esperanza de vida que hace que las personas tengan factores de comorbilidad por mayor longevidad, favoreciendo estados de hiperuricemia como Insuficiencia Renal Crónica (IRC), hipertensión arterial sistémica, síndrome metabólico, entre otros. También existen fármacos cuyo consumo favorecen un estado hiperuricémico, como las tiazidas y los diuréticos de asa, bajas dosis de aspirina y ciclosporina (Cuadro 1).^{2,3,4}

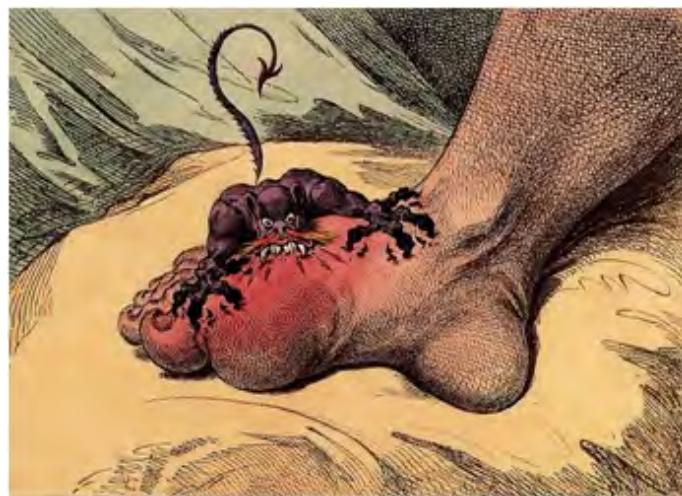


Imagen 1 "The Gout", by James Gillray, published May 14th, 1799.

Cuadro 1. Medicamentos asociados a hiperuricemia

Medicamentos sobreproductores

- Etanol
- Fructosa
- Drogas citotóxicas
- Vitamina B12

Medicamentos causantes de hipoexcreción

- Etanol
- Salicilatos (2g/día)
- Ciclosporina
- Diuréticos
- Etambutol
- Pirazinamida
- Levodopa
- Angiotensina
- Vasopresina
- Laxantes
- Ácido Nicotínico
- Nitroglicerina

Factores de riesgo

A pesar de que no se conoce con exactitud los factores que desencadenan la formación de los cristales de urato, si se conocen algunos factores que favorecen la aparición de dicha enfermedad.^{2,3} Como se demostró en el *Normative Aging Study*, los niveles y la cronicidad de la hiperuricemia demostraron ser de los factores más importantes para el desarrollo de la gota, entre los resultados más importantes de éste y otros meta análisis se ha observado que en pacientes con valores de ácido úrico de más de 10 mg/dl, el riesgo de presentar gota a los 5 años es de 30%, comparado contra 0.6% en pacientes con valores menores de 6.8 mg/dl.

Otros factores de riesgo de importancia para el desarrollo de la gota son: el género, con mayor prevalencia en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino, causado por el nivel de estrógenos, que juega un papel importante disminuyendo la expresión de los receptores URAT1, los cuales participan en la reabsorción de ácido úrico en los túbulos proximales, esto ha sido comprobado al observar un incremento en los casos reportados de gota en pacientes menopáusicas en las que los niveles de estrógeno han descendido, con la consecuente disminución de los receptores ya mencionados.

Recientemente se ha demostrado que la genética juega un papel importante en el desarrollo de esta enfermedad, observándose importantes polimorfismos en genes que codifican para el transporte de urato a nivel renal, entre los cuales se encuentran SLC2A9, ABCG2, SLC17A3, SLC22A12.^{2,5}

Las dietas ricas en purinas (mariscos y carnes rojas), fructosa (acerela el catabolismo de los nucleótidos de adenosina) y alcohol juegan un papel importante en el incremento de ácido úrico, además se ha visto que el alcohol no sólo incrementa estos valores sino que favorece la precipitación de los cristales de urato. Entre los factores que favorecen la precipitación de cristales de urato se encuentran los traumatismos (de ahí la localización principal de las lesiones en la primera articulación metacarpofalángica), diuréticos (ej. tiazidas) y las bajas temperaturas. Otro factor considerado como causa para el desarrollo de gota es la hipertensión, sin embargo, en

estudios recientes se ha observado que el estado hiperuricémico asintomático es capaz de promover la hipertensión y enfermedades de tipo vascular al sufrir una conversión del urato en factores pro-oxidantes, entrando en la polémica de: ¿qué fue primero, la hipertensión o la hiperuricemia?^{3,6,7}

Fisiopatología

Es fundamental conocer el metabolismo de las purinas para entender la relación entre hiperuricemia y gota (Imagen 2). Del mismo modo es necesario mencionar que no todos los pacientes que tienen hiperuricemia presentarán gota a lo largo de su vida.⁷

La hiperuricemia puede estar dada por 2 mecanismos básicos:

a. Síntesis acelerada.

b. Disminución de su excreción (lo más frecuente).^{7,8}

Al hablar sobre la síntesis acelerada existen defectos enzimáticos en 2 enzimas, la primera es en el aumento de la función de la enzima fosforribosil pirifosfato sintetasa, que acelera la síntesis de urea de novo; y la hipoxantina fosforribosil transferasa (HPRT) con sus 2 variantes: el Síndrome Lesch-Nyhan, deficiencia total y el Síndrome Kelley-Seegmiller, deficiencia parcial. Al ser una enzima que recicla las purinas, en su ausencia, las purinas se desvían hacia la síntesis de ácido úrico, causando su elevación.

La gota y la hiperuricemia también se han relacionado a otras enfermedades por almacenamiento de glucógeno, ya que en estas enfermedades existe destrucción celular masiva.⁸

Otros síndromes mendelianos importantes que están asociados a hiperuricemia y gota son: la enfermedad quística medular del riñón tipo 2 y la nefropatía familiar juvenil hiperuricémica donde se encuentra implicada la uromodulina, una proteína encargada de la permeabilidad del agua en el porción delgada del asa de Henle.

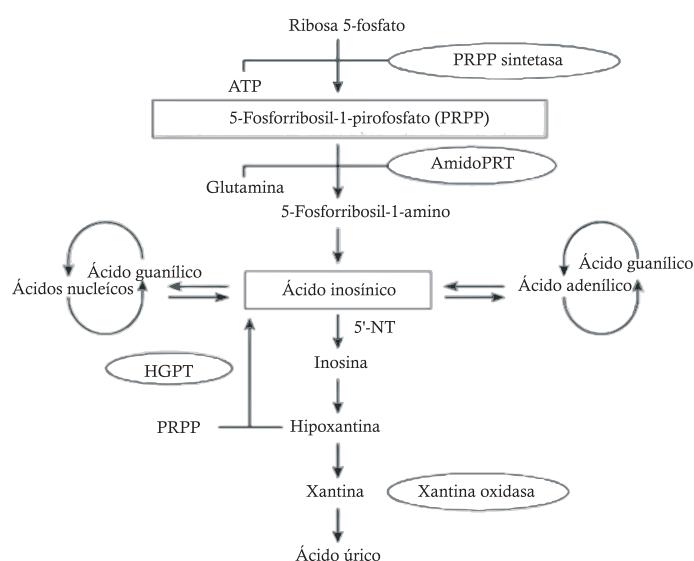


Imagen 2 Metabolismo de las purinas.

Existen otras causas de aumento en la producción de ácido úrico no asociadas a trastornos genéticos como aquellas patologías en las que la destrucción celular se encuentra aumentada, como en el síndrome de lisis tumoral y enfermedades mielo y linfoproliferativas.^{2,7,9}

Estudios recientes en el genoma humano han demostrado que los genes implicados en los niveles de ácido úrico y en predisposición a padecer gota, son genes que se encuentran involucrados en la regulación de la excreción renal del ácido úrico más que en el aumento de la producción endógena de ácido úrico, el primero identificado fue el SLC22A12 que codifica al transportador URAT1, se menciona que polimorfismos en este gen se asocian a hiperuricemia y disminución del excreción de ácido úrico (Imagen 3). Llama la atención que en diferentes estudios se ha observado que el URAT 1 tiene mínimos cambios en el metabolismo de los uratos, en un reciente meta análisis se estima que el gen SLC22A12 sólo contribuyó en el 0.13% en la variación en los niveles séricos de ácido úrico.^{8,9} Otros genes implicados son el SLC2A9 el cual tiene mayor influencia en la variación de los niveles en sangre de ácido úrico que los URAT 1, otros genes no menos importantes son el ABCG2 y el SLC17A1, fueron asociados con hiperuricemia en el estudio de Frammingham.^{7,8,9}

Patogénesis de la inflamación

El primer factor para que se produzca la gota es la precipitación del ácido úrico en cristales de urato monosódico, ahí comienza el daño y la cascada de inflamación.⁵ La relación causal entre hiperuricemia, depósitos de cristales de urato y gota fue propuesta por Garrod en 1859, aunque al realizar experimentos inyectando soluciones que contenían ácido úrico en sangre y en articulaciones, fallaron para reproducir síntomas similares a la gota y no fue hasta que Freudweiler en 1899 notó que la inyección con material tofáceo causaba la inflamación.^{10,11}

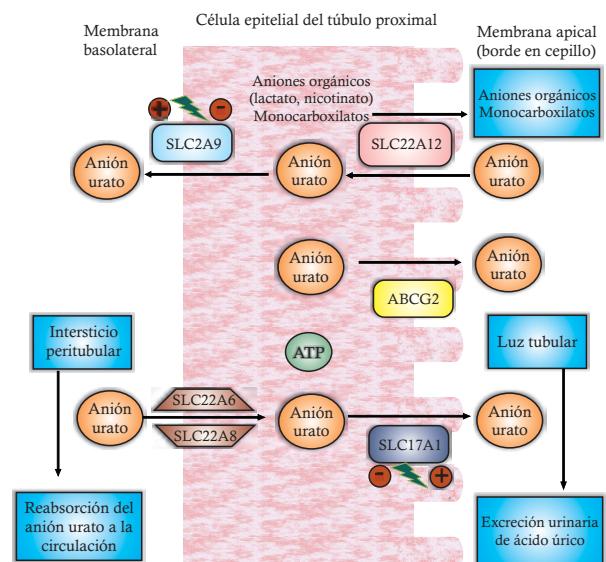


Imagen 3 Genes y canales implicados en el transporte tubular renal de ácido úrico.

Tomado y modificado de Terkeltaub, RA. Update on gout: new therapeutic strategies and options *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:30-38

Los neutrófilos juegan un importante papel en la fisiopatogenia del ataque agudo de gota. Se propone que los cristales de urato detectados por medio de receptores tipo Toll 2 y 4 en la membrana celular, provocan la fagocitosis de estos cristales que dentro de la célula fagocítica promueven la desestabilización del fagolisosoma produciendo la generación de radicales de oxígeno, liberación de proteasas y disminución de K⁺ citosólico, activando el inflamosoma NLRP3 (criopirina) que se une a la proteína ASC (*apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain*) y CARD8 (*caspase recruitment domain containing protein 8*). Este complejo propicia la conversión de la procaspasa 1 a caspasa 1, promoviendo el estado proinflamatorio.^{2,4,7,5,12}

Además de la interleucina-1 se han involucrado, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa, además de citocinas secretadas por células residentes del tejido donde se encuentran depositados los cristales de urato monosódico como los sinoviocitos y células endoteliales, los cuales han demostrado también capacidad para fagocitar los cristales de urato monosódico.¹³ Un ataque agudo de gota es autolimitado y se resuelve con o sin tratamiento debido a que después de cierto tiempo las mismas células inflamatorias que produjeron factores proinflamatorios regulan el proceso produciendo factores antiinflamatorios como el factor de crecimiento transformante beta, PPAR gamma y antagonista del receptor de IL-1.^{14,15} Además de otros mecanismos como el desplazamiento competitivo de los anticuerpos IgG por la apolipoproteína B.¹⁶

El tofo gotoso es el depósito de cristales de urato monosódico rodeados de una inflamación granulomatosa.⁹ El microambiente que existe dentro del tofo está regido por la relación entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, variaciones en esta relación pueden llevar a la destrucción de hueso y cartílago, presentando síntomas clínicos relevantes.⁸

¹⁴⁻¹⁷ Se ha pensado que los ataques agudos de gota se producen después de la destrucción de un microtofo, pero no hay suficiente evidencia que lo demuestre.⁸

Diagnóstico

Se sospecha de gota cuando el paciente refiere un ataque agudo de podagra tras una ingesta excesiva de purinas y/o de alcohol, sin embargo, es importante saber que durante estos ataques agudos los valores de urato a nivel plasmático suelen ser normales o incluso estar disminuidos, esto a causa de que el ácido úrico se precipita para la formación de los cristales con su consecuente reducción a nivel plasmático, por lo que el mejor momento para medir los niveles de ácido úrico es de 2 a 3 semanas después de un ataque agudo.

Cuando las manifestaciones son atípicas y los datos de laboratorio son poco concluyentes, la punción y extracción de líquido sinovial debe realizarse, el análisis del líquido sinovial es el método diagnóstico de elección para el paciente con sospecha de gota, en él se observarán cristales de urato monosódico, los cuales tienen propiedades birrefrigerentes que fácilmente se observan bajo la luz polarizada, generalmente estos cristales adoptan forma de aguja de aproximadamente 10 a 20 μm de longitud y se pueden

encontrar ya sea intra o extracelularmente. Además en el líquido sinovial se observa un patrón inflamatorio con un conteo de leucocitos de 20 000 células/mm³, con predominio de polimorfonucleares, en algunos casos de artritis aguda se pueden observar esférulas de ácido úrico.

Una vez diagnosticada la enfermedad se debe investigar el factor desencadenante, lo primero a solicitar es un recuento celular, con diferencial, un índice de sedimentación eritrocitario, así como deshidrogenasa láctica en busca de un recambio celular acelerado, como en el caso de lisis tumoral, anemia, leucemia, plasmocitosis, etc. Es necesario realizar una evaluación a conciencia de la dieta del paciente, si a pesar de estos estudios no se encuentra una explicación al problema, se debe buscar una falla en la función renal, sobre todo en pacientes jóvenes con historia de gota familiar, se debe determinar la creatinina sérica, así como depuración de creatinina en orina de 24 horas y un pH urinario. Es importante considerar la opción de realizar un ultrasonido en aquellos pacientes con riesgo elevado o manifestaciones de litiasis ureteral, ya que los pacientes con gota tienen 2.5 veces más riesgo de desarrollar nefrolitiasis. En todo paciente con gota se deberá excluir cualquier desorden metabólico, por lo que se debe solicitar glucosa en sangre, HbA1c, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos y perfil tiroideo.

Los estudios de imagen son de utilidad no sólo para encontrar los depósitos de urato, sino también para reflejar las manifestaciones articulares y deformidad a causa de dicha enfermedad. Se ha observado que al utilizar radiografías convencionales los signos radiológicos en etapas tempranas son mínimos y poco específicos y, que en algunos pacientes, debe transcurrir un periodo entre 10 a 15 años para que algunas de las manifestaciones (tofos en tejidos blandos, artropatía erosiva, etc.), sean visibles en la radiografía. La TAC ha mostrado excelentes resultados para la identificación del tofo, los cuales miden entre 150 a 200 unidades Hounsfield, siendo de gran utilidad para la valoración de complicaciones de la gota, para guiar aspiración de líquido sinovial, para localizar tofos en estructuras más profundas y visualizar erosión articular. A pesar de los intentos de utilizar la RM para detección de cambios tempranos en gota, múltiples estudios mostraron que los beneficios no equiparan los costos y que otras técnicas de imagen arrojan mejores resultados. El ultrasonido ha arrojado resultados prometedores al evidenciar depósitos pequeños de urato monosódico en pacientes con hiperuricemia asintomática, permitiendo así el inicio de una terapia más temprana.¹⁸ En un estudio realizado por Gerster se observó que la TAC muestra imágenes más específicas que el ECO y la RM.

En fechas recientes un grupo de investigadores comenzó a utilizar una tomografía de energía dual que permite escanear la composición de los cristales y delimitar de manera específica los tofos. Esta modalidad de estudio de imagen tiene sus inicios para la detección de calcificaciones en enfermedades cardiovasculares, sin embargo, un grupo de científicos descubrió su eficacia para la detección de los cristales de urato. En un estudio realizado se observó un total de 440 áreas de depósito de urato en 20 pacientes a los cuales clínicamente sólo se les había evidenciado 111 áreas, además se confirmó que los sitios de predilección para la

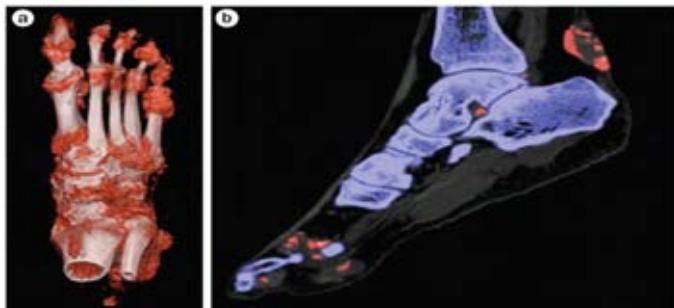


Imagen 4 “Tofo Gotoso” Tomado de Terkeltaub, RA. Update on gout: new therapeutic strategies and options *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:30-38.

aparición de depósitos son: las articulaciones metatarsofalángicas, la articulación de la rodilla y tobillos (Imagen 4). Entre los beneficios que ofrece esta técnica se encuentran: delimitación de tofos subclínicos tanto de manera intra, como extra-articular, diagnóstico de gota en pacientes con otras artropatías, identificación de la gota en sitios atípicos, observar la respuesta al tratamiento y permitir una clara comunicación entre médico-paciente y entre especialista de la salud para el entendimiento y delimitación de la enfermedad.¹⁹

Tratamiento del ataque agudo de gota

El tratamiento debe ir encaminado a disminuir la sintomatología durante los ataques agudos, a la resolución de los tofos y a disminuir los riesgos que la hiperuricemia puede ocasionar.

La meta del tratamiento en el ataque de gota agudo es el rápido alivio del dolor y la incapacidad (Imagen 5). Los fármacos que se utilizan para el ataque agudo de gota son:

- a. Antiinflamatorios no esteroideos. (AINES)
- b. Colchicina
- c. Corticoides intraarticulares
- d. Corticoides sistémicos
- e. Corticotropina
- f. Inhibidores de la interleucina^{1,2}

AINES

Son los fármacos de primera elección ya que disminuyen el dolor y la inflamación después de 1 semana de iniciar el tratamiento, se utilizan por períodos cortos de tiempo. Cabe mencionar que el uso de la aspirina no está indicado ya que a dosis bajas produce hiperuricemia y a dosis altas produce uricosuria. De este grupo los más utilizados es el naproxeno 500 mg 2 veces al día por 5 días y la indometacina 150 mg dividido en 3 dosis por 2 días continuando 25 mg tres veces al día por 3 días. Se deben utilizar cuidadosamente en pacientes con insuficiencia renal, en ancianos, en pacientes con cardiopatía isquémica o en pacientes con riesgo de padecer úlcera gástrica o sangrado de tubo digestivo.^{1,4}

Colchicina

Actúa inhibiendo la activación del NLRP3 inflamatosoma en los monocitos, a bajas dosis interfiere con la función de los microtúbulos, además de inhibir moléculas de adhesión del monocito con las células endoteliales, con esto posiblemente detenga la migración leucocitaria. Inhibe la fosforilación de la

tirosina en los neutrófilos en respuesta a los cristales de urato monosódico.^{6,20} Se debe utilizar en pacientes que no toleren los AINES o pacientes que en ataques anteriores lo tomaron con buenos resultados. Sus principales efectos adversos son: gastrointestinales en especial la diarrea.^{1,3,5}

Corticosteroides

El uso de los corticoides puede ser de 2 maneras: intraarticular, indicada solamente cuando 1 ó 2 articulaciones estén afectadas habiendo descartado previamente artritis séptica. Un buen régimen puede ser triamcinolona con dosis de hasta 40 mg en articulaciones grandes; sistémico indicado en artritis gotosa poliarticular, la dosis recomendada es de prednisona 30-60 mg diarios por 2 días dependiendo de la severidad del ataque, posteriormente se debe reducir la dosis 5-10 mg cada 2 días por 10 días.^{2,5,21,22}

Hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Actúa promoviendo la liberación de esteroides endógenos para disminuir la cascada de inflamación, además de tener un efecto directo en los receptores tipo 3 de la melanocortina de las células inflamatorias que se cree participa en la cascada inflamatoria en la gota.²³ Existen diferentes esquemas 40 a 80 USP unidades administradas 2 veces al día por 2 días y después 1 vez al día por varios días según se necesite. Otro régimen para enfermedad poliarticular o monoarticular de articulaciones grandes es el de 40 USP unidades dosis única y repetir la dosis según sea necesario 1 ó 2 veces. Y en ataque monoarticular de articulaciones pequeñas se utiliza 25 USP unidades y repetir la dosis 1 ó 2 veces.⁵

Inhibidores de la Interleucina 1 β

Si recordamos el rol que juega la activación del inflamatosoma NLRP3 contribuyendo a la síntesis de interleucina 1 tenemos que buscar terapias para detenerla de manera eficaz.

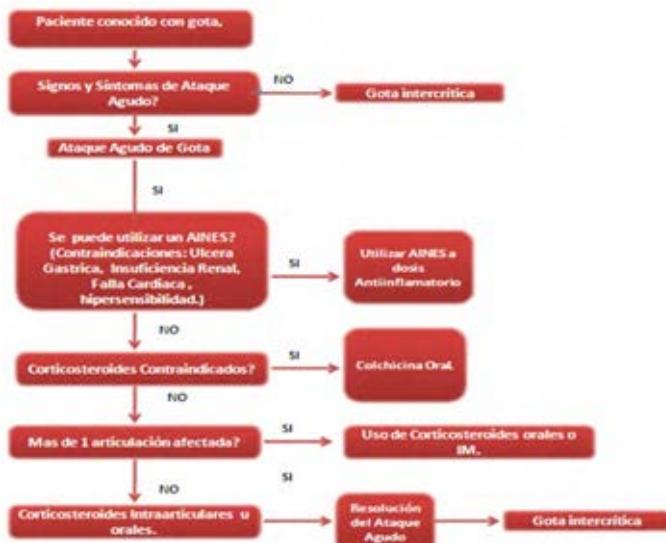


Imagen 5 Diagrama de manejo de ataques agudos de gota. Modificado de Lipsky, P. Algorithms for the diagnosis and management of musculoskeletal complaints: A new tool for the primary-care.

Los fármacos de esta clase disponibles en la actualidad son anakinra, canakinumab, rinolacept. Se ha observado en estudios pequeños la gran efectividad para disminuir el dolor y la inflamación en el ataque agudo. Su efecto adverso más importante es susceptibilidad a infecciones.^{17,9,12,24} Aunque hacen faltar estudios para que sean aprobados por la FDA en el tratamiento del ataque agudo de la gota.^{1,3,17}

Fármacos que disminuyen los niveles de ácido úrico

Las indicaciones son: pacientes con ataques recurrentes de gota, que exista evidencia clínica o signos radiológicos de enfermedad crónica, tofos, insuficiencia renal, nefrolitiasis recurrente o una excreción urinaria mayor a 1100 mg/día de ácido úrico (Imagen 6).^{1,3}

Inhibidores de la xantina oxidasa

Alopurinol

Ha sido el tratamiento de primera línea por más de 3 décadas. Es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa, su metabolito activo es el oxipurinol, el régimen más utilizado es con dosis desde 50-100 mg al día aumentando la dosis cada 2-4 semanas hasta 800 mg según los niveles de ácido úrico, la dosis promedio es de 300 mg al día con la cual se ha observado que muchos pacientes no llegan a la meta. Uno de los problemas que tiene el uso del alopurinol en pacientes con insuficiencia renal es que la farmacodinamia está dada por la excreción renal de su metabolito el oxipurinol.^{2,5,9}

Los efectos adversos más comunes son: ataque agudo de gota, (se recomienda profilaxis con colchicina o AINES) rash, (que se potencializa con la co-administración de IECAS, penicilinas y diuréticos tiazida), hipersensibilidad (el riesgo aumenta en pacientes con IRC), Síndrome Stevens-Johnson o Síndrome de Lyell (asociado a pacientes HLA-B58+).²

Febuxostat

Inhibidor selectivo no purínico de la xantina oxidasa. En comparación con la actividad del alopurinol, el complejo inhibidor-enzima creado por el febuxostat, es más estable. Utilizado como segunda línea terapéutica, en pacientes con contraindicaciones o una respuesta inadecuada al alopurinol u otros uricosúricos. La dosis de inicio es de 40 mg/día y después aumentar la dosis a 80 mg/día. Los efectos adversos reportados son: rash, elevación de enzimas hepáticas y diarrea, sin dejar de mencionar que el costo es mayor que al del alopurinol.^{2,9,25}

Uricosúricos

Probenecid

Actúa a nivel de túbulos proximal donde inhibe los transportadores de urato aniónico el SLC2A9 localizado en la membrana basolateral y en el borde apical el SLC22A12, disminuyendo la reabsorción de ácido úrico. La dosis de inicio es de 250 mg/día VO, incrementándola 500 mg por mes hasta una dosis máxima de 2-3 grs por día. Contraindicado en pacientes con historia de nefrolitiasis y en pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml por minuto.^{2,5,9}

Uricasa

En otras especies y en algunos primates la enzima urato oxidasa o "uricasa" convierte el ácido úrico en alantoina que es más soluble y de fácil excreción. Esta fue la base para su creación.

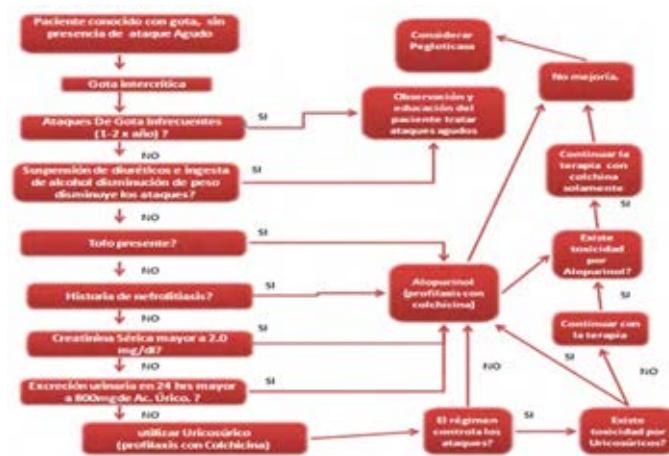


Imagen 6 Diagrama de Manejo con fármacos que aumentan la excreción de ácido úrico. Modificado de Lipsky, P. Algorithms for the diagnosis and management of musculoskeletal complaints: A new tool for the primary-care provider www.swmed.edu/home_pages/cme/endurmat/lipsky/index.html.

Pegloticasa

Es una uricasa pegilada, recombinante de cerdo-babuino producida en cultivos de *E.coli*. La razón de que sea pegilada es para disminuir su immunogenicidad y alargar su vida media.^{9,26} La FDA la aprobó en septiembre del año pasado para los pacientes que presentan síntomas a pesar del tratamiento, con afectación de múltiples articulaciones, a menudo con enfermedad deformante, artritis crónica, dolor intenso, disminución de la calidad de vida y discapacidad. La dosis recomendada es de 8 mg en infusión intravenosa lenta para 2 horas cada 2 semanas. Debe ser pre-medicado con antihistamínicos y corticosteroides para prevenir anafilaxia.^{2,26,27} Los efectos adversos son: ataque agudo de gota (por esta razón se recomienda profilaxis con colchicina o AINES), reacción infusional, náuseas, urticaria, anafilaxia.^{9,26}

Conclusión

Estudiar un paciente asintomático en estado hiperuricémico era algo poco pensado y justificado hace tiempo por el personal de salud. Sin embargo, en las últimas dos décadas no solo se ha duplicado la incidencia de Gota, sino también su complejidad, por lo que en la última década se ha impulsado la investigación de esta enfermedad, logrando un incremento en el entendimiento de la fisiopatología. Se han desarrollado avances en genética y se ha investigado su estrecha relación con la excreción renal del ácido úrico con la consecuente hiperuricemia que predispone la enfermedad. Entender la relación que juega la dieta, algunos fármacos, el alcohol y otros factores en el desarrollo de la enfermedad, ha permitido crear nuevas estrategias para la prevención del desarrollo de la misma. Además se ha despertado una conciencia más amplia en el personal de salud, el cual se ha enfocado en la última década a darle mayor importancia a pacientes con estados hiperuricémicos, para la detección temprana y prevención de la gota, logrando observar que el incremento en la incidencia sea debido al incremento en la esperanza de vida, con un consecuente

incremento en comorbilidades, que favorecen estados hiperuricémicos que ha demostrado ser el principal predisponente de esta enfermedad. El comprender mejor la fisiopatología ha traído consigo una serie de propuestas terapéuticas que arrojan opciones prometedoras para el manejo, control y prevención de esta enfermedad. El desarrollo de nuevas tecnologías para su estudio nos permite realizar un diagnóstico más preciso, tal es el caso de la Tomografía Computarizada de Energía Dual, la cual permite visualizar tofos que otros estudios de imagen pasan por alto. Así como la detección temprana de cristales monosódicos de urato que se comienzan a formar en el líquido sinovial y los cuales son posibles de detectar con el ultrasonido. A pesar de que aún hay un amplio camino que recorrer en cuanto al diagnóstico temprano de esta enfermedad, todas estas tecnologías de imagen y otras como la RMI, muestran esperanzas alentadoras para la prevención y diagnóstico temprano de la enfermedad. Y no solo esto, sino que el entendimiento, en conjunto con estas pruebas diagnósticas están permitiendo el desarrollo de nuevas terapias para el manejo de la hiperuricemia.

Referencias bibliográficas

- 1.Iglesias-Gamarra A., Quintana L. Gerardo, Restrepo Suárez José Felix,Prehistoria, historia y arte de la Reumatología Gota y espondilitis anquilosante”, *Revista Colombiana de Reumatología*, Junio 2006; Vol 13, pp 120-141
- 2.Tuhina Neogi, Gout. *N Engl J Med* 2011; 364:443-452
- 3.Anne-Kathrin Tausche, Tim L. Jansen, Gout- Current Diagnosis and Treatment”, *Dtsch Arztebl, Int* 2009; 106(34–35): 549–55 DOI: 10.3238/arztebl.2009.0549
- 4.Luk A, Simkin P, “Epidemiology of Hyperuricemia and Gout *The American Journal of Managed Ca*, Noviembre 2005; Vol 11, pp 143-152
- 5.Terkeltaub RA. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-165
- 6.Chi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G “Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men”. *N Engl J Med.* 2004;350: 1093-1103.
- 7.So A., Thorens B. Uric acid transport and disease, *The Journal of Clinical Investigation* Volume 120 Number 6 June 2010
- 8.Philip L. Riches,_, Alan F. Wright and Stuart H. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout Human Molecular Genetics, 2009, Vol. 18, Review Issue 2
- 9.Terkeltaub, RA. Update on gout: new therapeutic strategies and options *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010;6:30–38.
- 10.Garrod, AB. The Nature and Treatment of Gout and Rheumatic Gout, 2nd edition, 1863.
- 11.Freudweiler, M. Experimental investigations into the origin of gouty tophi. *Arthritis Rheum* 1965; 19:267
- 12.Neven B et al.“Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment” september 2008 vol 4 no 9.
- 13.Falasca GF; Ramachandrula A; Kelley KA; O'Connor CR; Reginato AJ Superoxide anion production and phagocytosis of crystals by cultured endothelial cells. *Arthritis Rheum* 1993 Jan;36(1):105-16.
- 14.Yagnik DR; Evans BJ; Florey O; Mason JC; Landis RC; Haskard DO Macrophage release of transforming growth factor beta1 during resolution of monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum* 2004 Jul;50(7):2273-80
- 15.Akahoshi T; Namai R; Murakami Y; Watanabe M; Matsui T; Nishimura A; Kitasato H; Kameya T; Kondo H Rapid induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression in human monocytes by monosodium urate monohydrate crystals. *Arthritis Rheum* 2003 Jan;46(1):231-9.
- 16.Ortiz-Bravo E; Sieck MS; Schumacher HR Jr Changes in the proteins coating monosodium urate crystals during active and subsiding inflammation. Immunogold studies of synovial fluid from patients with gout and of fluid obtained using the rat subcutaneous air pouch model. *Arthritis Rheum* 1993 Sep;36(9):1274-85.
- 17.H.Ralph Schumacher Jr, MD,The pathogenesis of gout *Cleveland Clinic Journal of Medicine* Volume 75 Supplement 5 July 2008
- 18.Perez-Ruiz, Fernando, Dalbeth, Nicola, Urresola, Aranzazu, de Miguel, Eugenio y Schlesinger, Naomi. “Imaging of gout: findings and utility”. *Arthritis Research & Therapy* 2009, 11:232 (doi:10.1186/ar2687)
- 19.H K Choi, A M Al-Arfaj, A Eftekhari, P L Munk, K Shojania, G Reid, S Nicolaou. “Dual energy computed tomography in tophaceous gout”. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1609–1612.
- 20.Chi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. “Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study.” *Lancet*. 2004;363:1277-1281.
- 21.Fernandez, C, Noguera, R, Gonzalez, JA, Pascual, E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide. *J Rheumatol* 1999; 26:228
- 22.Janssens HJ; Janssen M; van de Lisdonk EH; van Riel PL; van Weel C Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet*. 2008 May 31;371(9627):1854-60.
- 23.Getting SJ; Christian HC; Flower RJ; Perretti M Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotropic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Oct;46(10):2765-75
- 24.Martinon F; Petrilli V; Mayor A; Tardivel A; Tschopp J Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):237-41. Epub 2006 Jan 11.
- 25.Pascual E. , Sivera F., “Febuxostat”. Fresh from pipeline *Nature Reviews Drug Discovery* volume 8 march 2009.
- 26.Schlesinger N. “Pegloticase” fresh from pipeline *Nature Reviews Drug Discovery* Volume 10, January 2011.
- 27.US Food and Drug Administration. FDA labeling information — Krystexxa (pegloticase). Revisado el:17 octubre de 2011. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125293s000lbl.pdf