

# Artropatías microcristalinas

E. Pascual Gómez, A. Martínez Sanchís.

Sección de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante.

## GOTA

### Definición

La gota es consecuencia de la formación y depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en estructuras intra-articulares o en otras localizaciones formando nódulos, llamados tofos. La gran mayoría de personas con hiperuricemia no padecen gota y no precisan tratamiento. Clínicamente la gota se caracteriza por episodios de artritis aguda y recurrente. La inflamación articular se relaciona siempre con la presencia en el líquido sinovial de las articulaciones inflamadas de cristales de UMS (figura 1), que es constante en los pacientes con gota. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la identificación de los cristales en el líquido sinovial de articulaciones que están o han estado inflamadas, o en una muestra obtenida de un tofo. El tratamiento de la inflamación articular es eficaz, y la normalización de la uricemia permite la disolución de los cristales, con lo que la gota se cura. Si una vez disueltos los cristales de UMS se permite a los niveles de ácido úrico sérico alcanzar de nuevo valores de hiperuricemia, los cristales de UMS pueden volver a formarse y la gota puede reaparecer.

### Epidemiología

La gota es consecuencia de la hiperuricemia. Los niveles séricos de ácido úrico antes de la pubertad son muy bajos. Los niños, salvo defectos enzimáticos excepcionales, no padecen gota. Tras la pubertad, en los varones se alcanzan los niveles que se mantendrán a lo largo de la vida, aunque suelen aumentar ligeramente con los años. En las mujeres, el aumento de los niveles de uricemia producido tras la pubertad es pequeño, aumentando a cifras cercanas -pero algo menores a las de los varones- después de la menopausia. Esta distribución de los niveles de ácido úrico explica la observación de Hipócrates de que las mujeres no padecen gota antes de la menopausia, observación que con raras excepciones sigue siendo válida, mientras que en los varones la enfermedad es mucho más común y ya se puede presentar tras la pubertad<sup>(1, 2)</sup>.

Es frecuente observar varios miembros de una misma familia afectados de hiperuricemia y gota, presumiblemente por la existencia de predisposición genética, aunque los hábitos dietéticos comu-

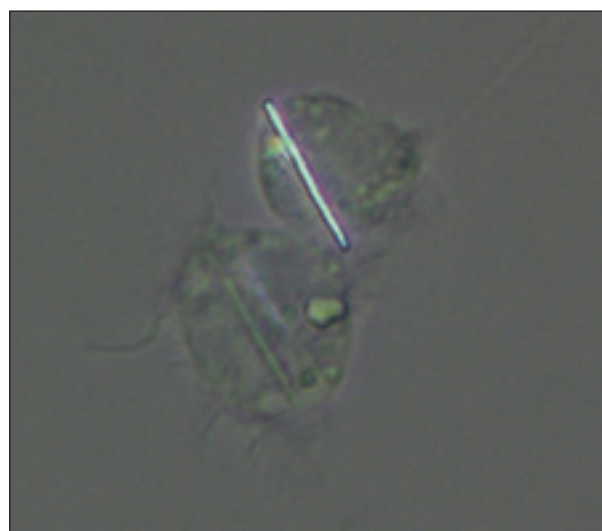


Figura 1. **Cristal intracelular de urato monosódico, con birrefringencia intensa al microscopio óptico de luz polarizada**

nes también desempeñan un papel. Diferentes fuentes muestran que de manera generalizada la prevalencia de la gota está aumentando. El factor común parece ser la adquisición de hábitos dietéticos menos saludables, que también explican su asociación al síndrome metabólico. En poblaciones aborígenes sobre todo del área del Pacífico - como los Maoríes - la gota se ha convertido en un problema de salud frecuente e invalidante.

### Fisiopatología

#### Formación de cristales

La nucleación y crecimiento de cristales de urato monosódico requiere concentraciones séricas de ácido úrico en niveles de supersaturación (superiores a 7 mg/dL por el método de la uricasa).

A pesar de que la precipitación de cristales de urato monosódico precisa niveles de ácido úrico por encima del nivel de saturación, sólo un porcentaje reducido de individuos con hiperuricemia padece gota. Su prevalencia aumenta con los niveles de ácido úrico, acercándose al 50% cuando la concentración de ácido úrico supera los 9 mg/dL<sup>(3)</sup>. Ello sugiere que, además de la hiperuricemia, deben intervenir otros factores, por ahora ignorados, para que se depositen cristales. El hallazgo de niveles elevados de ácido úrico sérico en ausencia

de gota o insuficiencia renal se denomina hiperuricemia asintomática y recibe una consideración diferente de la gota, con la que no se debe confundir, y habitualmente no requiere tratamiento.

Los motivos que determinan la formación de cristales de urato monosódico en el interior de las articulaciones, con clara predilección sobre otros tejidos, no están claros. Algunos factores predisponentes pueden ser la menor permeabilidad de la membrana sinovial al ácido úrico, que originaría un aumento de su concentración intraarticular al reabsorberse pequeños derrames, o la acción de soporte para la nucleación de los cristales que probablemente ejercen las fibras de colágeno del cartílago u otras estructuras articulares.

### *Factores predisponentes de los ataques de gota*

Los cristales de urato monosódico son necesarios para la inflamación gotosa, pero también se encuentran regularmente en el líquido sinovial de articulaciones asintomáticas de pacientes con gota -sobre todo si han estado previamente inflamadas y no han recibido fármacos destinados a disminuir la uricemia-; resulta evidente que, además de la presencia de cristales de urato, son necesarios otros factores aún no bien definidos para el desarrollo de la inflamación articular sintomática.

Cuando se inicia tratamiento hipouricemiante en pacientes gotosos con cualquiera de los fármacos disponibles se suele producir un ataque de gota; esta disminución rápida de la uricemia es el desencadenante de ataques de gota que está mejor definido. También es frecuente que los ataques ocurran tras intervenciones quirúrgicas o acompañando a enfermedades graves, por lo que los médicos que atienden estos problemas deben estar familiarizados con esta posibilidad. Ocasionalmente los pacientes refieren que los ataques surgen tras determinadas transgresiones dietéticas.

### *Mecanismos de producción de hiperuricemia*

El ácido úrico es el resultado final del catabolismo de las purinas en el ser humano y algunos primates. El resto de los mamíferos, al poseer la enzima uricasa, son capaces de transformar el ácido úrico en alantoína, mucho más soluble; por ello, sus niveles séricos de ácido úrico son siempre bajos, y no padecen gota.

Los niveles séricos de ácido úrico aumentan por dos posibles mecanismos: 1) disminución de la excreción renal por una disminución del aclaramiento de ácido úrico, que es el mecanismo más común, y 2) aumento de la síntesis -que suele acompañarse de excreción renal aumentada y mayor incidencia de nefrolitiasis.

### **1) Hiperuricemia por defecto de excreción renal de ácido úrico**

Este mecanismo es responsable de la hiperuricemia en la mayoría de las ocasiones. La excreción renal de ácido úrico es compleja ya que, tras filtrarse en el glomérulo se reabsorbe en gran parte por el túbulo gracias a la acción de moléculas transportadoras (de las que la URAT 1 es la más relevante) recientemente identificadas. La competición con el ácido úrico para la excreción renal de otros ácidos orgánicos que presumiblemente utilizan los mismos mecanismos, podría explicar la hiperuricemia asociada a la cetoacidosis diabética y alcohólica o a estados de malnutrición, y también a la acidosis láctica.

La asociación de gota con el síndrome metabólico es habitual, y explica la prevalencia de gota en este grupo; esta asociación representa la causa identificable más común de hiperuricemia y gota en este momento. La disminución de ingesta calórica en estos pacientes resulta en una mejora del aclaramiento de ácido úrico y la consiguiente disminución de la uricemia. El uso de diuréticos es también causa común de hiperuricemia y gota al causar una disminución de la filtración glomerular y un aumento de la absorción tubular de ácido úrico. Otros fármacos, como la aspirina en dosis bajas (en dosis altas es uricosúrica), el ácido nicotínico, el etambutol y la ciclosporina A pueden causar hiperuricemia por disminución de la excreción renal a través de mecanismos mal definidos. La pirazinamida disminuye la excreción renal al inhibir la secreción tubular de ácido úrico.

La hiperuricemia que acompaña al hipotiroidismo, al hiper e hipoparatiroidismo y al pseudohipoparatiroidismo es probablemente de origen renal. La intoxicación crónica por plomo reduce el aclaramiento renal de ácido úrico y es causa de hiperuricemia y de la llamada gota saturnina.

La insuficiencia renal, por simple déficit de filtración glomerular, aunque se acompaña de hiperuricemia a veces muy marcada, sólo en raras ocasiones se acompaña de gota o tofos.

### **2) Hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico**

a) Defectos enzimáticos. Se han descrito dos defectos enzimáticos asociados a aumento acusado de la síntesis de ácido úrico, incremento de la excreción renal y nefrolitiasis: la ausencia total o parcial de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa, cuyo defecto ocasiona la falta de reutilización de purinas rescatadas de la vía catabólica para sintetizar nuevos nucleótidos, con el subsiguiente aumento de las purinas que llegan al final de la

vía, y con ello de la cantidad de ácido úrico formado, y el aumento de la actividad de la 5-fosforribosil-1-pirofosfato-sintetasa (de la que se han detectado al menos tres variantes), que ocasiona un aumento de la síntesis de 5-fosforribosil-1-pirofosfato intracelular, factor importante en la síntesis de ácido úrico. Ambos defectos se transmiten ligados al cromosoma X. La ausencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa es el sustrato de la enfermedad de Lesch-Nyan, que afecta a niños que, además de gota y litiasis renal, padecen retraso mental, tendencia a la automutilación, coreoatetosis y espasticidad. Los niños en edades muy tempranas, y debido al elevado aclaramiento del ácido úrico, no padecen gota pero pueden tener litiasis e insuficiencia renal a causa de un marcado aumento de la excreción de ácido úrico. Los pacientes afectados por glucogenosis tipo I (enfermedad de von Gierke) padecen hiperuricemia por aumento de síntesis y disminución de su excreción renal.

- b) Aumento del catabolismo de las purinas. En la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico, la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de las purinas. Se observa en enfermedades mielo y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores. Otras enfermedades como anemias hemolíticas, anemia perniciosa, hemoglobinopatías y policitemia vera, así como la destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento de neoplasias y probablemente la psoriasis extensa, también resultan en un aumento de producción y excreción de ácido úrico.
- c) La ingestión de alcohol, además de reducir la excreción renal de ácido úrico, eleva el nivel de uricemia en mayor medida al aumentar su formación acelerando el catabolismo del ATP<sup>(4)</sup>. La ingestión de cerveza aumenta la uricemia todavía en mayor medida que otras bebidas alcohólicas por su alto contenido en guanosina.

### Manifestaciones Clínicas

#### *Artritis gotosa*

Los episodios de inflamación articular aguda constituyen la manifestación habitual de la gota. En algo menos de la mitad de los casos afecta a la articulación metatarsofalangiana del dedo gordo del pie - podagra-, pero también es frecuente en el tarso, el tobillo, la bolsa preaquilea o prerrotuliana, la rodilla, la muñeca o alguna articulación metacarpofalangeana o interfalangeana de la mano, o en la bolsa olecraneana<sup>(5)</sup>. El inicio de la enfermedad suele ser monoarticular, pero ocasionalmente - y con mayor fre-

cuencia en mujeres postmenopáusicas<sup>(6)</sup> - puede afectarse más de una articulación en el primer ataque. Esporádicamente, la aparición de tofos, sin artritis previa, llama la atención sobre la enfermedad. En pacientes trasplantados tratados con ciclosporina puede aparecer gota especialmente agresiva y asociada a tofos precoces. Excepcionalmente se describe artritis en otras articulaciones no mencionadas y la posibilidad de gota debe considerarse ante toda artritis no filiada, y también en el diagnóstico diferencial de tumoraciones yuxtaarticulares u ocasionalmente en sitios inesperados.

Lo habitual es que los primeros ataques de gota tengan un comienzo agudo, a veces nocturno, y si se dejan a su evolución natural cedan en unas semanas. La inflamación articular suele ser intensa, y las articulaciones afectas pueden ser muy dolorosas; en ocasiones la artritis puede tener inicio solapado, duración prolongada e intensidad moderada. En articulaciones -o estructuras sinoviales- superficiales, como es la podagra, tarso, tobillo, muñeca, metatarsofalangianas, bolsa olecraneana o tendinitis aquilea, puede haber intensa tumefacción y eritema local, que más tarde resulta en descamación cutánea. La inflamación de articulaciones profundas como la rodilla, habitualmente cursa sin signos cutáneos.

Tras el cese de un ataque de gota, espontáneamente o tras tratamiento, el paciente queda asintomático hasta la aparición de nuevos episodios similares en la misma u otra articulación. El lapso entre ataques es muy variable, y sobre todo al comienzo pueden pasar años entre ellos. En ausencia de tratamiento, con el paso del tiempo los episodios tienden a ser más frecuentes, más intensos, y de mayor duración. La evolución en diferentes pacientes es diversa; así mientras algunos presentan rápidamente ataques de gota intensos y frecuentes, en otros transcurren años entre los ataques, y nunca llegan a tener manifestaciones importantes.

Los ataques agudos de pequeñas articulaciones no suelen acompañarse de manifestaciones generales de enfermedad. Cuando la inflamación afecta una articulación mayor y es intensa, o si la gota es poliarticular, pueden aparecer signos generales de enfermedad, fundamentalmente fiebre<sup>(7)</sup>. Los ataques de gota pueden acompañar a enfermedades graves, o intervenciones quirúrgicas.

#### *Gota tofácea*

Los tofos son nódulos formados esencialmente por cristales de urato monosódico rodeados por una reacción granulomatosa que suelen aparecer tras una evolución prolongada de la gota, y de

localización habitualmente periarticular (figura 2), tendiendo a crecer si persiste hiperuricemia. Esporádicamente pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Cuando la uricemia se normaliza, los cristales depositados en los tofos se disuelven lentamente, y estos disminuyen de tamaño y finalmente desaparecen.

Los tofos se localizan en la superficie de extensión de los codos, en la periferia de diversas articulaciones de manos, rodillas o pies, en la proximidad de algunos tendones, como el aquileo. A menudo el contenido de color blanco de los tofos se transparenta a través de la piel. Una localización singular es el reborde externo del pabellón auricular. Aunque sólo algunos pacientes llegan a tener tofos incluso en ausencia de tratamiento, la gota tofácea no debe de considerarse como una forma clínica peculiar; simplemente indica un diagnóstico tardío o un tratamiento incorrecto de la enfermedad.

### *Riñón y gota*

En la mayoría de los enfermos con hiperuricemia o gota, incluso tras una larga evolución, la función renal no se altera de forma significativa; cuando ésta se deteriora suele ser atribuible a alguna enfermedad asociada como hipertensión, diabetes, o arteriosclerosis. El depósito de cristales de ácido úrico en el intersticio y médula renal, anteriormente considerados responsables de la nefropatía gotosa, en la actualidad se sabe que son un hallazgo inespecífico -la mayoría de los enfermos que los presenta carece de antecedentes de gota-, de significado patogénico incierto. Los pacientes con la denominada nefropatía familiar asociada a hiperuricemia sufren gota asociada a insuficiencia renal y presentan una marcada disminución de la excreción de purinas, riñones pequeños e hipertensión arterial. En la gota asociada a nefropatía por plomo también concurren insuficiencia renal y gota. Ambos procesos son de baja prevalencia.

Los pacientes gotosos padecen con alguna frecuencia litiasis renal por cálculos de ácido úrico. Una mayor síntesis de purinas, responsable de la hiperuricemia en un grupo minoritario de pacientes, con el consecuente aumento de la excreción urinaria de uratos es el factor más importante. Un 50 % de los sujetos con uricosuria superior a 1100 mg/24h (6740 mmol/24 h) sufren litiasis. Los gotosos también sufren litiasis cálcica con mayor frecuencia. Se ha postulado que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otros tipos de cristales.



Figura 2. **Depósitos periarticulares de urato monosódico: tofos**

### *Asociaciones clínicas*

La asociación de gota con obesidad y alimentación excesiva se conoce desde tiempos antiguos y se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos. La obesidad parece ser el factor común que relaciona la gota con otras entidades asociadas, como diabetes, hiperlipemia, hipertensión y arteriosclerosis, y donde la hiperuricemia parece ser un componente más del síndrome de resistencia a la insulina. Estudios realizados en pacientes con un grado de sobrepeso similar no han mostrado relación entre el nivel de ácido úrico y el de glucosa. Los niveles de colesterol son similares en los enfermos con gota y en controles igualmente obesos, y los triglicéridos guardan mayor relación con el estilo alimentario -sobre todo con la ingesta de alcohol- que con el nivel de uricemia. Aunque la hipertensión guarda también relación con la obesidad, y el control de ésta puede ser beneficioso para ambos problemas, la relación existente entre el aclaramiento de ácido úrico y el flujo y la resistencia vascular renales sugiere que la asociación entre hipertensión e hiperuricemia puede deberse a disminución del flujo renal; asimismo se ha sugerido que un aumento de la uricemia puede ser un indicador de lesión vascular renal en la hipertensión arterial esencial.

### **Diagnóstico**

#### *Identificación de cristales de urato monosódico*

El hallazgo de estos cristales en el líquido sinovial o en material obtenido de tofos (simplemente aspirando con una aguja intramuscular, sale material suficiente en el interior de la luz de la aguja) es diag-



nóstico y patognomónico de gota<sup>(8)</sup>. Mediante un microscopio provisto de filtros polarizados y un compensador rojo de primer orden, la identificación de los cristales es rápida y simple, y por su fiabilidad constituye en la actualidad el procedimiento de elección para el diagnóstico de esta enfermedad. Los cristales también pueden hallarse en muestras de líquido sinovial obtenidas fuera de los episodios de inflamación. Los cristales desaparecen tras un tratamiento hipouricemiente suficientemente prolongado. Esporádicamente un ataque de gota puede coincidir con una infección articular (habrá cristales de urato monosódico en el líquido sinovial de una articulación infectada) o también pueden coexistir cristales de urato monosódico y cristales de pirofosfato cálcico en el mismo paciente.

### *Interpretación del nivel de ácido úrico sérico*

Al interpretar una elevación de la concentración sérica de ácido úrico como prueba diagnóstica de gota deben de tenerse en cuenta los siguientes hechos:

- Aproximadamente el 7% de los varones adultos sanos tiene niveles de ácido úrico sérico superiores a 7 mg/dL; en la mayoría de estas personas no se produce precipitación tisular de urato monosódico. Cuando no hay artritis o litiasis renal asociada, esta hiperuricemia se denomina asintomática y no requiere tratamiento. Con cierta frecuencia se comprueba hiperuricemia asintomática en pacientes con otras artropatías comunes como artrosis, o simples molestias musculares; en ellos, una incorrecta valoración del nivel elevado de ácido úrico sérico puede llevar al diagnóstico erróneo de gota y a un tratamiento inoportuno.
- En pacientes con gota, la hiperuricemia puede ser oscilante y, en un momento determinado, coexistir inflamación articular (que se relaciona con la presencia de cristales de urato monosódico en la articulación y no con el ácido úrico sérico) con niveles normales de ácido úrico sérico. La reducción brusca de ácido úrico sérico producida por el tratamiento farmacológico de la hiperuricemia, puede desencadenar un ataque de gota en pacientes no protegidos con colchicina o un antiinflamatorio. En estos casos, el ataque de gota coexiste con niveles normales de ácido úrico sérico, lo cual puede ser desorientador si se desconoce este hecho.

### *Valoración de la clínica*

Un ataque típico de podagra se considera muy característico de gota; sin embargo esta articulación puede también inflamarse por otras causas. Una historia de ataques repetidos y típicos de

podagra en un paciente con niveles séricos elevados de ácido úrico, con toda probabilidad se debe a gota. La afectación de otras articulaciones es menos típica y ofrece mayor margen de error.

Cuando la clínica no es clara, y las manifestaciones tienen suficiente importancia, difícilmente se justifica intentar establecer el diagnóstico mediante la valoración del nivel sérico de ácido úrico, o la respuesta terapéutica, dado que la identificación de cristales de urato monosódico en líquido sinovial o material de un tofo es un procedimiento diagnóstico simple y proporciona diagnóstico de certeza.

### *Otras alteraciones analíticas*

Los episodios de artritis gotosa aguda se acompañan de una reacción de fase aguda, manifestada por elevación de la VSG, la proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda. Los pacientes con artritis oligoartricular o monoarticular de grandes articulaciones pueden tener una leucocitosis intensa. El líquido sinovial es de naturaleza inflamatoria -con celularidad variable pero siempre elevada- y por lo tanto turbio. Estos datos son inespecíficos y no revisten importancia para el diagnóstico.

### *Radiología*

El papel de la radiología en el diagnóstico y manejo de la gota es muy escaso. De forma habitual las radiografías son normales durante muchos años en la mayoría de los pacientes, y solamente en aquellos en los que se forman tofos intraarticulares produciendo erosión de hueso articular, o que presentan tofos periarticulares presentan anomalías radiológicas. Estas consisten en una disminución de la altura de la interlínea articular y la presencia de erosiones, que pueden ser muy características, en los márgenes articulares en pacientes en los que por lo demás, la gota tofácea es obvia y fácilmente detectable en la exploración física, por lo que la imagen radiológica aporta al clínico pocos datos que ayuden a su diagnóstico o tratamiento.

### **Diagnóstico diferencial**

El diagnóstico diferencial se plantea en general con otras monoartritis u oligoartritis agudas, sobre todo si cursan con inflamación importante, como la artritis por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, las artritis por microorganismos piógenos, las espondiloartropatías con artritis periférica, como el síndrome de Reiter o las artritis reactivas, la artritis psoriásica u otras monoartritis u oligoartritis menos comunes. Problemas articulares no inflamatorios, como artrosis, e incluso afectación dolorosa extraarticular (sobre todo en el pie, donde la apari-

ción de higromas puede ser muy dolorosa y cursar con eritema en la parte medial de la articulación metatarsofalangiana del primer dedo) también pueden originar confusión. En los pacientes de larga evolución con una afección sostenida de varias articulaciones, ésta puede semejar una poliartritis crónica, como la artritis reumatoide u otra artropatía inflamatoria crónica. Los tofos, sobre todo en la superficie extensora de los codos, pueden ser fácilmente confundidos con nódulos reumatoides. El examen rutinario en busca de cristales en los líquidos obtenidos de artropatías no filiadas, permite disminuir los errores diagnósticos.

### Tratamiento

#### *Objetivos del tratamiento*

Al planificar el tratamiento de un paciente con gota deben considerarse independientemente varios aspectos: 1) la gota es una enfermedad reversible debida al depósito de cristales de urato monosódico; estos cristales se disuelven y desaparecen cuando la uricemia se normaliza. El objetivo principal del tratamiento de la gota es eliminar los cristales, sin los cuales desaparece la posibilidad de sufrir inflamación articular. El tiempo requerido para disolver los cristales es mayor en pacientes con gota de más duración. Hasta que los cristales se hayan disuelto el tratamiento también debe incluir: 2) tratamiento de la inflamación asociada a la presencia de cristales, 3) profilaxis para evitar ataques de gota en articulaciones en las que todavía quedan cristales y 4) finalmente las entidades asociadas a gota - como es el síndrome metabólico - deben ser reconocidas y tratadas.

#### *Eliminación de los cristales de urato monosódico*

La reducción de la uricemia por debajo de su concentración de saturación tiene por objeto disolver los cristales de urato depositados en el organismo hasta su completa eliminación, lo que requiere una reducción prolongada de la uricemia para eliminar los cristales de las articulaciones y disolver los tofos, si los hay. En pacientes con gota de corta evolución, los cristales pueden desaparecer del líquido sinovial tras 6 meses a un año de control eficaz de la uricemia. Cuando la enfermedad es de mayor duración -y la cantidad de cristales mayor - el tiempo requerido puede ser de dos o tres años. Como los ataques de gota tienen relación con la presencia intraarticular de cristales de urato monosódico y no con el nivel sérico de ácido úrico, los pacientes pueden padecer ataques de gota mientras presenten cristales en el interior de sus articulaciones, con independencia del nivel sérico de ácido úrico.

Por otro lado, la reducción rápida de la uricemia suele provocar, por mecanismos no definidos, ataques de gota en estos pacientes. Por ello siempre se asocia, al menos al comienzo, un tratamiento profiláctico de estos ataques a cualquier terapéutica hipouricemiente.

Los niveles de uricemia pueden reducirse por dos mecanismos diferentes: disminución de la síntesis de ácido úrico o aumento del aclaramiento renal del ácido úrico. El papel de la dieta se describe al final de este capítulo.

### a) Alopurinol

El alopurinol disminuye la cantidad de ácido úrico formado, ya que este fármaco es un sustrato de la enzima xantinaoxidasa, que lo transforma en oxipurinol; de esta forma, parte de la xantinaoxidasa se desvía de su función natural (el paso de hipoxantina a xantina y el de ésta a ácido úrico), con lo que la cantidad de hipoxantina y xantina finalmente oxidadas a ácido úrico disminuye (aumenta la excreción urinaria de xantina e hipoxantina, aunque, al ser éstas muy solubles, este aumento no crea ningún problema). El alopurinol es un fármaco casi siempre eficaz y habitualmente bien tolerado; su mayor inconveniente deriva de sus efectos secundarios; además de erupciones se han descrito necrólisis epidérmica, agranulocitosis, hepatitis granulomatosa y vasculitis.

Debe elegirse el alopurinol en pacientes con gota asociada a litiasis renal, sobre todo si los cálculos son de ácido úrico, en los enfermos con excreción urinaria de ácido úrico superior a los 700 mg en 24 horas y si existe daño renal de otro tipo o gota tofácea extensa. La dosis habitual es de 300 mg/día en una sola toma, aunque si es necesario se puede incrementar la dosis hasta 600mg/día; la dosis debe reducirse en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

### b) Uricosúricos

El único uricosúrico disponible en España es la benzbromarona (50-150 mg/día) que es un fármaco de uso restringido. Reduce la uricemia al aumentar el aclaramiento renal de ácido úrico, que está reducido en la mayoría de los pacientes con gota. A raíz de la reciente observación de casos de toxicidad hepática grave con resultado fatal, ha quedado disponible sólo para su utilización en pacientes que presenten toxicidad por alopurinol, en los refractarios a dicho fármaco por tener uricemias elevadas asociadas a moderada insuficiencia renal -en ellos el alopurinol puede resultar insuficiente- o en pacientes transplantados que requieran uso

concomitante de azatioprina, junto a la que no debe administrarse alopurinol. Su mayor problema estriba en que el aumento de excreción de ácido úrico puede ocasionar una litiasis urinaria por lo que en pacientes con historia de litiasis es prudente evitarlos o alcalinizar la orina y aumentar la ingesta de líquidos para procurar una diuresis abundante. La asociación de alopurinol - que reduce la cantidad total de ácido úrico formado - con benzbromarona suele ser eficaz en pacientes con uricemias muy elevadas y refractarias al alopurinol. Probenecid y sulfipirazona son dos uricosúricos no disponibles en España, pero que pueden resultar útiles en pacientes concretos.

### *Tratamiento de la inflamación articular*

La inflamación articular de la gota responde a tratamiento con los fármacos que suprimen la inflamación: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides. El tratamiento con colchicina tiene importancia histórica y ocupa un segundo lugar.

### **a) Antiinflamatorios no esteroideos**

Los AINE en dosis adecuadas hacen remitir regularmente la inflamación articular en la gota, con una eficacia similar para todos ellos (tabla 127.1). Los inhibidores de la COX2 tienen una eficacia similar. La respuesta es tanto más rápida cuanto más precoz sea el tratamiento. Como norma general, éste debe iniciarse con las dosis máximas recomendadas del AINE elegido, tras lo cual suele observarse una mejoría clínica evidente en las primeras 24-48 h; luego se puede disminuir la dosis hasta suspender el tratamiento al cesar la inflamación. Esporádicamente, es posible que un AINE determinado no logre yugular un ataque de gota; en estos casos debe comprobarse el diagnóstico y descartar una infección articular asociada, tras lo cual se puede intentar el empleo de indometacina, que en dosis de 100 - 150 mg/día suele ser eficaz en la mayoría de las ocasiones.

El mayor inconveniente de los AINES son los efectos secundarios comunes a este grupo, lo que no es un inconveniente menor teniendo en cuenta que la gota frecuentemente afecta a personas mayores o con comorbilidades.

### **b) Glucocorticoides**

En aquellas circunstancias en las que el uso de AINE suponga riesgo por sus efectos indeseables -coexistencia con enfermedad grave como hemorragia digestiva o con algún grado de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca o hipertensión, sobre todo en personas de edad avanzada- los glucocorticoi-

des suponen una alternativa útil y segura para terminar rápidamente con el episodio inflamatorio. Pueden utilizarse diferentes preparaciones orales o parenterales (30 mg diarios de prednisona durante 3 a 5 días puede ser una alternativa). Cuando se tiene certeza diagnóstica, y no exista un proceso séptico concomitante, una alternativa útil y bien tolerada consiste en la inyección de una pequeña dosis única de suspensión cristalina de glucocorticoides (8 a 20 mg de acetónido de triamcinolona o su equivalente en otro glucocorticoide). Con ello, los ataques suelen ceder rápidamente. Fuera del contexto de la resolución de un ataque de inflamación articular, los glucocorticoides no deben utilizarse nunca en el tratamiento de la gota.

### **c) Colchicina**

El tratamiento con colchicina tiene gran tradición, ya que la respuesta a este fármaco se consideraba antaño como una prueba diagnóstica de gota. Las dosis recomendadas suelen ser excesivas y frecuentemente resultan en efectos secundarios gastrointestinales. En personas de edad avanzada o con insuficiencia renal una dosis excesiva puede resultar en toxicidad medular. En Francia, donde la colchicina es un tratamiento habitual, se suele administrar un máximo de 3 mg/día, bajando a 2 a medida que el ataque va cediendo. La existencia de una alternativa terapéutica bien tolerada y más eficaz, así como de procedimientos diagnósticos más fiables, han llevado a este tratamiento a perder su antigua importancia.

### *Profilaxis de los ataques de gota*

Durante las fases intercríticas, la presencia de cristales de urato mantiene en la cavidad articular una ligera inflamación subclínica y asintomática. La administración de 0,5-1 mg/día de colchicina (0,5 mg a días alternos en los que no la toleran diariamente) disminuye esa ligera inflamación con lo que es más estable y los ataques de gota dejan de ocurrir o lo hacen con menor frecuencia. La colchicina no influye en los niveles de ácido úrico ni en la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones o la formación de tofos, pero permite mantener a los pacientes libres de síntomas mientras se instauran tratamientos destinados a reducir la uricemia y disolver los cristales ya depositados. Puede obtenerse idéntico efecto con dosis pequeñas diarias de AINE (como indometacina, 25 mg/día; piroxicam, 10 mg/día, o naproxeno, 250 mg/día). La duración de la profilaxis no está bien definida pero debe ser al menos de varios meses tras el inicio de tratamiento hipouricemiante. Debe

recordarse que mientras queden cristales de urato en la cavidad articular pueden seguir ocurriendo ataques de gota.

### *Dieta y modificación del estilo de vida*

Las dietas con restricción de purinas pueden disminuir el nivel de ácido úrico sérico entre 0,6 y 1,8 mg/dL (36 y 108 mmol/L) en individuos normales. Sin embargo, se necesita una dieta estricta, pobre en purinas, para conseguir descensos modestos de los niveles de uricemia. Es muy razonable recomendar una dieta destinada a reducir el peso a aquellos gotosos obesos, que frecuentemente sufren un síndrome metabólico y condiciones asociadas. En estos pacientes la restricción de calorías resulta en una mejoría del aclaramiento renal de ácido úrico con la consiguiente reducción de la uricemia, y también esta dieta resulta muy beneficiosa para otros problemas asociados al síndrome metabólico. Es aconsejable que los que ingieren cantidades elevadas de bebidas alcohólicas, sobre todo cerveza, reduzcan este hábito; en una reciente publicación se ha apreciado que el vino en cantidades moderadas no influye sobre la uricemia. Puede ser recomendable reducir la ingesta de purinas a los que habitualmente las consumen en exceso. Fuera de estas consideraciones, debe tenerse en cuenta que un porcentaje importante de pacientes con gota requerirá tratamiento farmacológico destinado a reducir los niveles de uricemia por lo que, con excepción de quienes tengan hábitos dietéticos excesivos o condiciones asociadas que así lo recomienden, las medidas dietéticas destinadas a reducir los niveles de ácido úrico sérico tienen un papel secundario. Finalmente el diagnóstico de gota ofrece una oportunidad a veces precoz para la identificación de un síndrome metabólico y prevenir sus consecuencias.

### **ARTROPATÍA POR PIROFOSFATO CÁLCICO DIHIDRATADO**

#### **Definición**

Esta enfermedad articular es consecuencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFC) en estructuras intraarticulares; tras su formación, los cristales permanecen en la articulación de manera indefinida. Las manifestaciones clínicas incluyen episodios de inflamación articular habitualmente aguda pero en ocasiones persistente, y las consecuencias del daño del cartílago articular y otras estructuras intraarticulares donde los cristales se forman, dando lugar a una artropatía

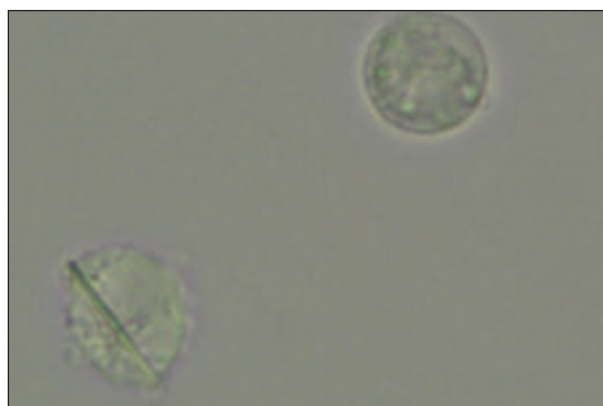


Figura 3. **Cristal intracelular de pirofosfato cálcico dihidratado, con escasa birrefringencia al microscopio óptico de luz polarizada**

crónica con características clínicas y radiológicas similares a las de la artrosis, con la que frecuentemente se confunde. El depósito de cristales suele ser poliarticular, aunque las manifestaciones clínicas frecuentemente sean monoarticulares, y el diagnóstico definitivo depende de la identificación de los cristales de PFC en una muestra de líquido sinovial (figura). La calcificación del cartílago articular demostrable radiológicamente es una clave importante para el diagnóstico. La enfermedad suele aparecer a partir de los cincuenta años y se hace más frecuente con la edad.

#### **Manifestaciones Clínicas**

##### *Artritis aguda*

Es frecuente que la artropatía por PFC se presente como una monoartritis aguda, también conocida como pseudogota, que afecta preferentemente a la rodilla, aunque también puede afectar a otras articulaciones tales como un tobillo, muñeca, articulación metacarpofalangiana, siendo menos comunes otras localizaciones tales como acromioclavicular o cadera; se trata, junto con la gota, de la causa más común de artritis aguda en personas de edad avanzada.

La podagra es muy infrecuente en esta artropatía, pero puede ocurrir. Ocasionalmente pueden afectarse dos o más articulaciones simultáneamente. El comienzo de la inflamación articular suele ser agudo y puede alcanzar su máxima intensidad en pocas horas. Suele ocurrir en una articulación previamente asintomática, aunque los episodios inflamatorios pueden aparecer en articulaciones con artrosis sintomática, frecuentemente también consecuencia del depósito articular de cristales de PFC. En otros pacientes la inflamación tiene un comienzo más solapado y un curso más indolente.



El dolor articular puede ser muy intenso, la articulación estar obviamente tumefacta, y de tratarse de una articulación superficial, suele estar caliente y eritematosa; en el caso de la muñeca puede haber edema en toda la mano. En articulaciones profundas como la cadera la tumefacción no es perceptible. Cuando se trata de una articulación grande como la rodilla, o de varias articulaciones, y el volumen total de estructuras inflamadas es suficientemente grande, la inflamación puede tener reflejo sistémico en forma de fiebre, cuyo origen puede no ser inicialmente evidente en ancianos con sensación de enfermedad o confusión.

En ausencia de tratamiento la inflamación articular suele ser autolimitada pudiendo ceder en unas pocas semanas. Los pacientes suelen estar totalmente asintomáticos entre ataques, que suelen ser muy esporádicos. Como en el caso de la gota, es frecuente que los ataques de artritis ocurran en el contexto de una enfermedad intercurrente grave o de una intervención quirúrgica.

### *Artropatía crónica*

Se da con mayor frecuencia en mujeres en la segunda mitad de la vida, y se localiza en las mismas articulaciones que los ataques agudos de inflamación. Esta artropatía resulta de la coincidencia de cambios artrósicos, consecuencia del depósito articular de los cristales de PFCD, junto con la inflamación producida por estos mismos cristales, y la sintomatología resulta de la suma de ambos procesos. Las rodillas suelen estar casi siempre afectadas. Pueden afectarse articulaciones habitualmente respetadas por la artrosis primaria, tales como las metacarpofalangianas, muñecas, hombros, acromioclaviculares, tobillos o tarsos, debiendo explorarse rutinariamente la posibilidad de artropatía por pirofosfato en las artrosis de localización atípica. De todo ello resultan molestias o dolor crónico y rigidez, habitualmente asociados a la deambulación o al uso articular, que dependiendo de la intensidad de la inflamación sobreañadida resultan variables (y además la articulación más sintomática puede ir cambiando, lo que no ocurre en artrosis primaria), a lo que puede añadirse algún ataque más o menos intenso y agudo de artritis.

En el examen físico, además de signos de inflamación articular cuando los hay, pueden apreciarse signos de artrosis, tales como hipertrofia de los márgenes articulares, desviaciones del eje articular y crépito. En algunos pacientes la afectación articular llega a ser extensa y, la inflamación, habitual, pudiendo confundirse con una poliartritis inflamatoria crónica. Algunos pacientes pueden sufrir,

sobre todo en rodillas, caderas u hombros una artropatía rápidamente destructiva, pudiendo apreciarse sangre en el líquido sinovial, y también cristales de hidroxapatita. Raras veces la artropatía por PFCD puede afectar vainas tendinosas y bursas, tales como la preaquílea u olecraniana. Excepcionalmente se describen tofos formados por cristales de PFCD.

Raras veces coexisten en el mismo paciente gota y artropatía por PFCD, pudiendo encontrarse cristales de UMS y de PFCD en el líquido sinovial. El curso de la artropatía crónica suele ser benigno, pero esta enfermedad puede ser persistentemente sintomática. Los cambios artrósicos de estos pacientes pueden llegar a ser avanzados, y requerir la implantación de prótesis articulares en rodillas o caderas. Finalmente, el hallazgo casual de condrocalcinosis radiológica sin ningún síntoma asociado es común en personas de edad avanzada y no requiere ningún tratamiento.

### *Condiciones asociadas*

De forma habitual, los pacientes con artropatía por PFCD sufren la forma esporádica de la enfermedad. Sin embargo puede encontrarse asociada a una enfermedad metabólica; también existe una forma con carácter familiar. La artropatía por PFCD se encuentra en pacientes con hiperparatiroidismo; la paratiroidectomía no altera el curso de la artropatía, ya que una vez depositados en la articulación, los cristales de PFCD persisten en ella indefinidamente.

También se asocia a hemocromatosis, donde la artropatía suele preceder a otras manifestaciones clínicas, permitiendo el diagnóstico antes de que haya ocurrido daño irreparable en otros órganos. La localización en las articulaciones metacarpofalangianas, en las que da lugar a un tipo de artrosis identificable por la disminución evidente de la interlínea articular, y con muy escasa reacción osteofitaria, es característica de esta enfermedad.

En la hipomagnesemia, la hipofosfatasa y la enfermedad de Wilson también puede encontrarse asociada la artropatía por PFCD. Otras asociaciones, como la del hipotiroidismo, no se han confirmado. En líneas generales, la presencia de artrosis afectando a articulaciones inhabituales - como muñecas o metacarpofalangianas - u ocurriendo en individuos jóvenes, sugiere que la artropatía por PFCD puede estar asociada y merece la pena realizar estudios adecuados.

Se han descrito numerosos grupos familiares afectos de alguna forma clínica de artropatía por PFCD; esencialmente ocurren dos tipos de presenta-

ción: una artropatía poliarticular y florida de comienzo precoz, sobre la tercera o cuarta década, resultante en una artropatía degenerativa que condiciona el pronóstico. Con mayor frecuencia se describen familias con artropatía más tardía, afectando fundamentalmente a la rodilla, y que clínicamente resulta similar a la forma esporádica. El patrón hereditario es variable, aunque habitualmente es autosómico dominante. En algunas familias se ha sugerido como mecanismo patogénico alteraciones en el cartílago articular con depósito subsiguiente de cristales; en otras familias se han hallado anomalías en el metabolismo del pirofosfato inorgánico resultantes en el depósito articular de los cristales.

### Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en el hallazgo de los cristales de PFCD en el líquido sinovial obtenido de articulaciones afectas. La presencia de condrocalcinosis radiológica en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles se ha utilizado también como prueba diagnóstica.

El líquido sinovial obtenido de articulaciones inflamadas es de naturaleza claramente inflamatoria, como lo evidencia su aspecto turbio debido a una celularidad elevada. El porcentaje de leucocitos PMN es también elevado. Los cristales de PFCD son romboidales o paralelelepédicos. El microscopio provisto de filtros polarizadores y compensador rojo de primer orden muestra que son débilmente birrefringentes, y que su elongación es positiva, lo que ayuda a distinguirlos de los de urato monosódico, característicos de la gota. Sin embargo, la mayoría de los cristales no muestran birrefringencia y se detectan mejor con un microscopio ordinario. Los cristales también se hallan regularmente en el líquido sinovial de articulaciones asintomáticas, o no inflamadas pero con cambios artrósicos, permitiendo un diagnóstico preciso en cualquier momento.

La presencia de condrocalcinosis radiológica se debe al depósito de cristales de PFCD en estructuras articulares, ya sea en estructuras fibrocartilaginosas - tales como los meniscos de la rodilla, la sínfisis púbica o el ligamento triangular del carpo - o en el propio cartílago articular. Pueden verse ocasionalmente calcificaciones por PFCD en la propia cápsula articular o en estructuras tendinosas. La coexistencia de un cuadro clínico compatible con artropatía por PFCD y condrocalcinosis radiológica sugiere que el cuadro clínico se debe a esta artropatía. Para investigar condrocalcinosis radiológica las radiografías deben ser de la mejor calidad posible. Además, debe tenerse en cuenta que 1) la con-

drocalcinosis puede deberse a otro tipo de cristal - como es la hidroxapatita -; 2) cuando la artropatía por PFCD se asocia a artrosis, no es infrecuente que al haberse erosionado el cartílago articular, la condrocalcinosis radiológica no sea aparente, y pase desapercibida la verdadera naturaleza del proceso; 3) en ocasiones la magnitud del depósito de PFCD es insuficiente para producir una imagen radiológica identificable, y 4) articulaciones con condrocalcinosis pueden verse afectas por otros procesos, como son las infecciones. Por todo ello debe analizarse rutinariamente el líquido sinovial en busca de cristales en los pacientes en los que se sospecha artropatía por PFCD.

La inflamación articular por PFCD cuando es suficientemente intensa, suele acompañarse de una reacción de fase aguda, con elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, así como de leucocitosis.

### Tratamiento

#### *Inflamación articular*

Al igual que ocurre con los episodios de inflamación aguda en la gota, dejados a su evolución espontánea, los ataques agudos de artropatía por PFCD acaban por extinguirse tras varias semanas. La inflamación articular asociada a cristales de PFCD se maneja de manera similar a los ataques de gota; la administración de diferentes antiinflamatorios no esteroideos suele producir una rápida respuesta con mejoría apreciable en 24 o como mucho 48 horas. Para obtener una mayor eficacia deben administrarse a las máximas dosis recomendadas, si se trata de un ataque doloroso. No existen estudios que hayan comparado formalmente los diferentes fármacos. Si por las características del paciente, los antiinflamatorios no esteroideos resultan poco deseables por sus efectos secundarios, la administración de un curso corto de corticoides (como 30 mg. de prednisona al día durante dos o tres días, seguida de una pauta muy rápidamente decreciente) suele ofrecer una respuesta rápida.

#### *Profilaxis de nuevos episodios*

En la gran mayoría de los pacientes los episodios inflamatorios son esporádicos, y no es sensato tratarlos en las fases intercríticas. Algunos pacientes sin embargo tienen episodios bastante repetidos que se suelen evitar con dosis pequeñas y regulares de antiinflamatorios - como 250 a 500 mg. de naproxeno diarios -. No existen estudios formales sobre la utilización de la colchicina (0,5 ó 1 mg. diario) en este contexto, pero puede intentarse como alternativa.

### *Artropatía por PFCD asociada a artrosis*

La mayoría de los pacientes de este grupo sufren esencialmente manifestaciones atribuibles a la artrosis sin inflamación articular asociada, y solamente requieren tratamiento sintomático para este problema. Sólo aquellos en los que se superpone inflamación articular requieren tratamiento antiinflamatorio durante los episodios de inflamación, o profiláctico cuando las crisis sean mantenidas o repetitivas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mikkelsen WN, Dodge HJ, Valkenburg H, Himes S. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. *Am J Med* 1965; 39: 242-251.
2. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 1967; 42: 27-37.
3. Campion EW, Glyn RJ, De Labry LO. Asymptomatic Hyperuricemia. *Am J Med* 1987; 82: 421-426.
4. Feller J, Fox IH. Ethanol induced hyperuricemia. Evidence for increased urate production by activation of adenine nucleotide turnover. *N Eng J Med* 1982; 307: 1598-1602.
5. Yu T-F. Diversity of clinical features in gouty arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13: 360-368.
6. Lally EV, Ho G, Kaplan RS. The clinical spectrum of gouty arthritis in women. *Arch Intern Med* 1986;146: 2221-2225.
7. Hadler NM, Frank WA, Bress NM, Robinson DR. Acute polyarticular gout. *Am J Med* 1974; 56:715-719.
8. Pascual E. The diagnosis of gout and CPPD crystal arthropathy. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 306-308.