

Artropatías microcristalinas

E. Pascual Gómez, F. Sivera.

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, que es constante en los pacientes con gota. La presencia de cristales en articulaciones y tejidos se asocia con un bajo grado de inflamación crónica asintomática que parece responsable del riesgo aumentado de sufrir enfermedad cardiovascular que presentan estos pacientes. 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 váli-

da, mientras que en los varones la enfermedad es mucho más común y ya se puede presentar tras la pubertad^(1,2). 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 comunes 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

a) 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⁽³⁾. 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 derra-

mes, o la acción de soporte para la nucleación de los cristales que probablemente ejercen las fibras de colágeno del cartílago u otras estructuras articulares.

b) 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.

c) 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–.

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 seudohipoparatiroidismo 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.

Hiperuricemia por aumento de síntesis de ácido úrico

1. 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 (HGFT), 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.

2. 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.

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⁽⁴⁾. 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 metatarsofalángica del dedo gordo del pie –podagra–, pero también es frecuente en el tarso, el tobillo, la bolsa preaquílea o prerrotuliana, la rodilla, la muñeca o alguna articulación metacarpofalángica o interfalángica de la mano, o en la bolsa olecraneana⁽⁵⁾. El inicio de la enfermedad suele ser monoarticular, pero ocasionalmente

–y con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas⁽⁶⁾– 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, metatarsofalángicas, bolsa olecraneana o tendinitis aquílea, 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⁽⁷⁾. 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, 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.

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 arterioesclerosis, 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 diagnóstico y patognomónico de gota. 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^(8,9). Los cristales también pueden hallarse en muestras de líquido sinovial obtenidas fuera de los episodios de inflamación. Los cristales desaparecen tras un tratamiento hipouricemiante 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: 1) 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. 2) 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 (inflamación aguda de la 1ª articulación metatarsofalángica) 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. Frecuentemente la clínica no es clara y difícilmente se justifica intentar establecer el diagnóstico mediante la valoración de la uricemia o de un cuadro clínico que frecuentemente no es concluyente, o incluso de 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 oligoarticular 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 aparición de higromas puede ser muy dolorosa y cursar con eritema en la parte medial de la articulación metatarsofalángica 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⁽¹⁰⁾:

- 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) prevención de nuevos 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⁽¹¹⁾. 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.

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 necrosis epidérmica, agranulocitosis, hepatitis granulomatosa y vasculitis. Un abstract muy reciente parece indicar que la toxicidad se relaciona sobre todo con la dosis de inicio del tratamiento y no con la dosis máxima alcanzada, mostrando incidencia de toxicidad 23 veces inferior en pacientes con función renal normal que habían comenzado con dosis inferiores a 125 mg/día en relación con aquellos que lo habían hecho con dosis superiores a 450 mg/día. Dosis de comienzo intermedias mostraron incidencias de toxicidad también intermedias. La comunicación no informa sobre el ritmo de subida de la dosis.

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 900mg/día; la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal.

Febuxostat

Se trata de un inhibidor no competitivo de la xantinaoxidasa y su mecanismo de reducción de la uricemia es similar al del alopurinol. Aunque es superior al alopurinol utilizado en dosis de 300 mg, no se ha comparado con el alopurinol a dosis superiores, que frecuentemente son necesarias. Puede utilizarse sin corrección de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (situación para la que parece un fármaco especialmente adecuado). En los pacientes con toxicidad por alopurinol, el febuxostat parece también especialmente indicado.

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 comercializados en España que pueden resultar útiles en pacientes concretos.

Uricasa

La uricasa es el enzima que en los mamíferos -con excepción de los primates superiores y del hombre -transforma el ácido úrico en alantoina, mas soluble y que no plantea problemas. Fueron un par de mutaciones que resultaron en pérdida de actividad de este enzima las que dieron lugar a niveles elevados de uricemia y a sus consecuencias en la raza humana. La uricasa se utiliza en el síndrome de lisis tumoral para evitar una nefropatía aguda por urato, y ya sea la rasburicasa o la pegloticasa -una uricasa pegilada que se ha desarrollado para tratamiento de gota- reducen los niveles de uricemia de manera rápida y hasta niveles cercanos a 0 mg/dl. Al desarrollar anticuerpos, el fármaco es solo utilizable de forma transitoria. La indicación está todavía por aclarar, pero puede ser un fármaco a considerar en circunstancias en las que una eliminación inicial rápida pueda ser especialmente oportuna.

Hemodiálisis

Parece oportuno recordar que la hemodiálisis filtra bien el ácido úrico, y los pacientes gotosos se ven libres de cristales después de algún tiempo.

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.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los AINE en dosis adecuadas hacen remitir regularmente la inflamación articular en la gota, con una eficacia similar para todos ellos. 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.

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 glucocorticoides 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.

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 también 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 también 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 y Terminología

Esta artropatía es consecuencia del depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFC) en estructuras intra y peri-articulares. Las manifestaciones clínicas son muy variadas, incluyendo tanto episodios de inflamación aguda como inflamación articular más persistente y las consecuencias del daño del cartílago articular donde se depositan los cristales. La complejidad producida por esta variedad de fenotipos clínicos aumenta por el uso de terminología diferente y pobremente definida. La *chondrocalcinosis articularis* y su artropatía relacionada se describió inicialmente por Zitnana et al.⁽¹²⁾ Desde entonces el término condrocalcinosis se ha utilizado indistintamente para la calcificación del cartílago visible en radiología convencional (con o sin síntomas) y para designar a todo el espectro clínico del depósito por cristales de PFC. McCarty acuñó el término pseudo-gota tras identificar cristales de PFC en muestras de líquido sinovial obtenidas de rodillas con episodios de artritis aguda en los que se sos-

pechaba gota. La identificación de otros fenotipos clínicos hizo surgir una clasificación clínica compleja con una proliferación de pseudo-síndromes. EULAR ha liderado recientemente un esfuerzo por definir una terminología clara de consenso^(13,14). Se ha sugerido que *Enfermedad por Depósito de cristales de pirofosfato cálcico* es el término que recoge todas las instancias en las que se depositan los *cristales de pirofosfato cálcico (PFC)*. Condrocalsinosis se reserva como un término puramente descriptivo haciendo referencia a la presencia de calcificaciones en el cartilago identificadas mediante técnicas de imagen o por examen histológico. La denominación de pseudo-síndromes se desaconseja, mientras se acuñan los términos *artritis aguda por cristales de PFC*, *artritis inflamatoria crónica por cristales de PFC* y *artrosis con depósito de cristales de PFC*.

Epidemiología

La enfermedad suele aparecer a partir de los cincuenta años y se hace más frecuente con la edad⁽¹⁵⁾. Un estudio comunitario en Inglaterra mostró que la prevalencia de condrocalsinosis radiológica en rodillas aumenta desde 3.7% en la población entre 55 y 59 años hasta un 17.5% en la población entre 80 y 84 años.

De forma habitual, los pacientes con artropatía por PFC sufren la forma esporádica de la enfermedad. Se han descrito formas hereditarias en numerosos países y grupos étnicos⁽¹⁶⁾. Las formas familiares pueden presentarse precozmente con progresión a artrosis prematura mientras que en otras ocasiones pueden ser idénticas a las formas esporádicas. Además la condrocalsinosis puede asociarse a diversas enfermedades metabólicas incluyendo el hiperparatiroidismo, la hemocromatosis hereditaria, la hipomagnesemia, y la hipofosfatasa. Otras asociaciones, como la del hipotiroidismo, no se han confirmado. El depósito de cristales de PFC también puede desarrollarse en articulaciones con daño previo. Ocasionalmente se detectan cristales de PFC en muestras de líquido sinovial no inflamatorio de rodillas con artrosis; su significado es incierto.

Manifestaciones Clínicas

Los depósitos de cristales de PFC tienden a ser asintomáticos. Dado que la condrocalsinosis se puede detectar con cierta frecuencia en individuos ancianos sanos, el PFC no debería considerarse fácilmente como una causa cierta de síntomas articulares. Los límites de la enfermedad por depósito de PFC son por tanto imprecisos.

Artritis aguda por cristales de PFC

Es frecuente que la artropatía por PFC se presente como una monoartritis aguda, también conocida como pseudo-gota. Afecta preferentemente a la rodilla, aunque también puede afectar a otras articulaciones como tobillos, muñecas o metacarpofalángicas, siendo menos frecuentes otras localizaciones como la acromioclavicular o la cadera. Se trata, junto con la gota, de la causa más común de artritis aguda en personas de edad avanzada. La podagra aunque muy infrecuente en esta artropatía, 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 sobre articulaciones con artrosis. 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. Aún en ausencia de tratamiento la inflamación articular suele ser autolimitada cediendo en unas pocas semanas. Los pacientes suelen estar totalmente asintomáticos entre los 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.

Artritis inflamatoria crónica por cristales de PFC

En algunos pacientes la inflamación articular es más persistente; frecuentemente se describe como migratoria o fluctuante, como episodios subagudos superpuestos. Los reactantes de fase aguda suelen estar aumentados, así como la celularidad del líquido sinovial. Ocasionalmente la artritis persistente por cristales de PFC se presenta como una poliartritis crónica y simétrica con rigidez matutina prominente que puede confundirse con una artritis reumatoide. Hasta el 10% de los pacientes con condrocalsinosis pueden pre-

sentar un factor reumatoide positivo -aunque a títulos bajos-. Las radiografías en la artropatía por PFC muestran condrocalcinosis, esclerosis subcondral, geodas epifisarias y osteofitos prominentes. Las erosiones no son una característica de la artritis por PFC aunque en fases avanzadas puede existir destrucción ósea.

Los pacientes ancianos también pueden presentar un cuadro similar a la polimialgia reumática.

Artrosis con cristales de PFC

La artrosis asociada con formas esporádicas de depósito de PFC es similar a la artrosis sin cristales. La presencia de condrocalcinosis no parece asociarse a un peor pronóstico en estudios prospectivos de artrosis. Algunas series hospitalarias sugieren que la artrosis con cristales de PFC podría caracterizarse por:

- 1) distribución articular atípica incluyendo articulaciones que no son de carga (muñeca, hombro...),
- 2) distribución intra-articular atípica (articulación radio-carpiana en la muñeca...),
- 3) osteofitos prominentes,
- 4) quistes subcondrales grandes y confluentes, y
- 5) fragmentación ósea y destrucción articular.

La artrosis de la articulación trapecioescafoidea, especialmente en ausencia de rizartritis, sugiere enfermedad por depósito de cristales de PFC. No es infrecuente que los pacientes con artrosis con cristales de PFC se diagnostiquen durante un episodio de inflamación articular.

Otras manifestaciones

La columna es un sitio frecuente de depósito de cristales de PFC. Los cristales se pueden depositar en el ligamento transverso del atlas (produciendo la imagen conocida como *crowned dens* -odontoides coronada-) y otros ligamentos, discos intervertebrales o articulaciones interapofisarias.

Raras veces los cristales de PFC se han relacionado con otras presentaciones clínicas. La artropatía por PFC puede afectar vainas tendinosas y bursas, tales como la preaquilea u olecraniana. Excepcionalmente se describen formaciones pseudotumorales formadas por cristales de PFC. Aunque de forma infrecuente, algunas veces coexisten en el mismo paciente gota y artropatía por PFC, pudiendo encontrarse cristales de UMS y de PFC en el líquido sinovial. Algunos pacientes pueden sufrir una artropatía rápidamente destructiva, sobre todo en rodillas, caderas u hombros, pudiendo apreciarse sangre en el líquido sinovial, y también cristales de hidroxapatita.

Diagnóstico

Como reflejan las recomendaciones EULAR^(13,14), el diagnóstico definitivo se debe basar en la identificación de cristales de PFC en el líquido sinovial obtenido de articulaciones afectas. Los cristales de PFC son romboidales o paralelepípedos. 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⁽⁸⁾. Sin embargo, la mayoría de los cristales no muestran birrefringencia y se detectan mejor con luz ordinaria. 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 típica en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles se ha utilizado también como prueba diagnóstica. La presencia de condrocalcinosis radiológica se debe al depósito de cristales de PFC 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 PFC en la cápsula articular o en estructuras tendinosas. La coexistencia de un cuadro clínico compatible con artropatía por PFC 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 condrocalcinosis puede deberse a otro tipo de cristal, como la hidroxapatita; 2) cuando la artropatía por PFC 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 PFC 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 PFC.

Tratamiento

Disolución de cristales

Dado que el depósito de cristales es responsable de las manifestaciones clínicas, la disolución de éstos, a semejanza de la gota, debería resolver la

enfermedad. Sin embargo, ningún tratamiento se ha mostrado efectivo en disolver los cristales de pirofosfato cálcico. Por ello el tratamiento de la enfermedad se basa en el control de la inflamación resultante.

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 PFC se autolimitan tras varias semanas. En general, su tratamiento se extrapola del tratamiento de los ataques de gota, utilizando antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), colchicina o corticoides. No existen estudios que hayan comparado formalmente los diferentes fármacos.

La inyección intra-articular de corticoides de larga duración es efectiva y proporciona alivio rápido en pacientes con ataques mono u oligoarticulares, una vez se ha descartado una infección. La administración de un AINE suele producir una rápida respuesta con mejoría apreciable en 24-48 horas. Para obtener una mayor eficacia deben administrarse a las máximas dosis recomendadas. Si por las características del paciente (pacientes ancianos con múltiples comorbilidades), los AINEs resultan poco deseables y el episodio es poliarticular, la administración de una pauta corta de corticoides (como 30 mg de prednisona al día durante dos o tres días, seguida de una pauta rápidamente decreciente) suele ofrecer una respuesta rápida. La colchicina parece efectiva en pequeños estudios, aunque es posible que la respuesta sea menor a la observada en la artritis aguda gotosa. Recientemente, se han descrito algunos casos clínicos de artritis agudas refractarias a tratamiento convencional en los que la administración de antagonistas de la interleukina-1 proporcionó una resolución rápida del dolor y la inflamación.

Profilaxis de nuevos episodios

En la gran mayoría de los pacientes los episodios inflamatorios son esporádicos, y no es necesario tratarlos durante las fases intercríticas. Sin embargo, algunos pacientes tienen episodios bastante repetidos que condicionan una limitación funcional persistente marcada. En ellos se puede administrar dosis pequeñas y regulares de antiinflamatorios, como 250-500 mg de naproxeno diarios. No existen estudios formales sobre la utilización de la colchicina (0,5 ó 1 mg. diario) en este contexto, pero podría ser una alternativa, así como la utilización de pequeñas dosis de corticoides de manera prolongada.

En pacientes seleccionados por la persistencia de la inflamación y por su falta de respuesta a esquemas convencionales, la hidroxicloroquina o el metotrexato pueden ser una opción alternativa.

Artrosis con cristales de PFC

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. El manejo de la artrosis con cristales de PFC es igual al de la artrosis sin cristales.

Enfermedades metabólicas asociadas al depósito de cristales de PFC

El tratamiento de las enfermedades metabólicas asociadas al depósito de cristales de PFC no influye en la magnitud del depósito ni en la evolución de la presentación clínica. Así, la condrocalcinosis no regresa tras una paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo, ni tras las flebotomías en la hemocromatosis, ni tras la suplementación de magnesio en la hipomagnesemia.

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. Champion 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, Sivera F, Andrés M. Synovial Fluid Analysis for Crystals. *Curr Op Rheumatol* 2011;23:161-169
9. Pascual E, Sivera F. Synovial Fluid Cristal Análisis. Robert Terkeltaub Ed; Gout and other cristal arthropathies. Elsevier-Saunders. Philadelphia 2012.

10. Pascual E, Sivera F. Gout: new advances in the diagnosis and management of an old disease. *Int J Clin Rheumatol* 2009;4:203-220
11. Pascual E, Sivera F. The time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1056-8
12. Dieppe P, Doherty M. The first descriptions of chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum.* 1989 Oct;32(10): 1339-40.
13. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Pascual E. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 563-70.
14. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne PA, Jansen TL, Leeb BF, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Richette P, Sivera F, Uhlig T, Watt I, Bardin T. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 571-5.
15. Richette P, Bardin T, Doherty M. An update on the epidemiology of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Rheumatology (Oxford).* 2009; 48: 711-5.
16. Couto AR, Brown MA. Genetic factors in the pathogenesis of CPPD crystal deposition disease. *Curr Rheumatol Rep.* 2007; 9: 231-6.