

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE CON GOTA

Dr. Miguel José Maxit

La gota, enfermedad «de vieja alcuernia», deriva su nombre del latín *gutta* reflejando la creencia que la dolencia era causada por un humor malevolente que caía o «goteaba» en articulaciones debilitadas¹. Había una cierta sabiduría en esta concepción: la gota es el síndrome clínico que resulta del depósito de cristales de uratos (urato monosódico monohidratado). Los depósitos en tejidos blandos no producirán inflamación alguna, aunque sí a veces cúmulos de gran tamaño: tofos. Los depósitos dentro de una articulación pueden inducir una reacción inflamatoria aguda particularmente violenta; la cual ocurre generalmente en alguna articulación periférica de la pierna. La artritis remite completamente después de unos días y puede recurrir con frecuencia en aumento, aunque no obligatoriamente.

Obviamente, el primer paso en el manejo correcto de un paciente es el diagnóstico certero. Criterios establecidos para el mismo incluyen: la demostración de cristales de urato en el líquido articular, el desarrollo de los tofos o las características clínicas mencionadas más adelante.

Las formas menos severas de compromiso articular y más crónicas, afectando a varias articulaciones, necesitarán de la adecuada demostración de cristales de uratos para el diagnóstico correcto. Con cierta frecuencia se han detectado cristales de uratos en articulaciones sin inflamación alguna, pero estos pacientes tienen antecedentes de compromiso por gota en alguna otra articulación. Hay casos en que se detectaron tofos sin evidencia de artritis previa; esto ha ocurrido sobre todo en mujeres con insuficiencia renal, que tomaban diuréticos y drogas antiinflamatorias.

El desarrollo de la gota tiende a estar asociado con niveles crónicamente aumentados de ácido úrico en plasma. Sin embargo, un número substancial de enfermos con gota aguda tendrán coincidentemente niveles normales de ácido úrico. Por otra parte la hiperuricemia en sí misma no siempre producirá gota, y puede existir sólo como espectador inocente con una afección articular aguda de otro origen².

De hecho, individuos con uricemias de 9 mg/dl tendrán sólo una incidencia anual de 5% al año. Tanto la hiperuricemia como la gota puede clasificarse en dos grandes grupos: primaria y secundaria (tabla 1).

Aunque la hiperuricemia no sea un requisito para el diagnóstico de gota, el riesgo de sufrir un ataque de

Tabla 1. Clasificación de hiperuricemia y gota.

Hiperuricemia y gota sin condición primaria asociada

- Déficit de secreción de ácido úrico (80-90%)
 - Idiopático
- Exceso de producción de ácido úrico (10-20%)
 - Idiopático
 - Deficiencias de HGPRT
 - Sobreactividad de PRPP sintetasa

Hiperuricemia y gota con condición asociada identificable

- Déficit de secreción de ácido úrico
 - Insuficiencia renal
 - Riñones poliquísticos
 - Nefropatía por plomo
 - Drogas:
 - diuréticos
 - salicilatos dosis bajas
 - pirazinamida
 - etambutol
 - niacina
 - ciclosporina
 - Hipertensión (reducción del flujo renal)
- Sobreproducción de ácido úrico
 - Enfermedades mieloproliferativas
 - Enfermedades linfoproliferativas
 - Anemias hemolíticas
 - Tumores
 - Psoriasis
 - Enfermedad almacenamiento glucógeno

Mecanismo dual

- Obesidad
- Consumo etanol
- Hipoxemia e hipoperfusión

Adaptado de *Scientific American Medicine* 1998.

HGPRT: hipoxantina guanina fosforibosil transferasa.

PRPP: fosforibosil pirofosfato.

gota aguda aumenta con el grado y duración de la hiperuricemia. Para simplificar es conveniente hablar de uratos en vez de ácido úrico, ya que a pH fisiológicos el 99% de las moléculas están en forma de uratos, y sólo en segmentos del tracto urinario donde el pH es menor de 5,7 la mayor parte de las moléculas están bajo la forma de ácido úrico, el cual por su baja solubilidad puede precipitar como cristales.

Los depósitos de urato tienen lugar no sólo en los gotosos humanos, sino también en todas aquellas especies en las cuales el ácido úrico representa el producto final en el catabolismo de aminoácidos y purinas nitrogenadas.

Así el hombre, que carece de la enzima uricasa, se encuentra en compañía de insectos, aves y reptiles cuyos miembros pueden padecer de gota tofácea.

EPIDEMIOLOGÍA

Es enfermedad de los hombres en su edad media, va aumentando su prevalencia en ellos y en las mujeres a medida que ambos envejecen. En el estudio de Framingham la incidencia de gota durante 2 años fue de 3,2 cada 1000 hombres versus 0,5 cada 1000 mujeres. Otro reporte en estudiantes de medicina varones mostró la prevalencia de gota, seguidos con una media de 28 años después de la graduación, de 5,8% en blancos y 10,9% en afroamericanos².

Después de los 60 años la gota ocurriría con igual frecuencia en hombres y en mujeres y después de los 80 prevalecería en estas últimas. Hipócrates ya había advertido que no la sufren los eunucos ni las mujeres, a menos que cesen las menstruaciones, ni aún los jóvenes hasta que se gratifiquen con el coito. Ya con Hipócrates habrá adquirido la gota su personalidad: era una dolencia de hombres maduros, sexualmente activos¹.

La incidencia-prevalencia de la gota es paralela a la de hiperuricemia. En los hombres la uricemia se eleva con la pubertad y luego, año a año, gradualmente, mientras en las mujeres el aumento es brusco con la menopausia. La mayor parte de los sujetos con hiperuricemia no padece gota, si bien tienen riesgo aumentado para su desarrollo (tabla 2).

PATOGENIA

Hiperuricemia

Por métodos radioisotópicos se sabe que el *pool* de ácido úrico en el hombre normal es de alrededor de 1,2 g (0,87-1,59 g). Un 60% de éste es remplazado diariamente por ácido úrico recién sintetizado (0,75 g). Dado que la concentración de uratos en plasma es casi el doble del calculado si fuera el *pool* uniformemente distribuido en el agua corporal, es aparente que algunos compartimentos intracelulares contienen poco ácido úrico. La concentración plasmática de uratos se mantiene prácticamente constante como consecuencia de un balance entre producción y excreción. Una pequeña cantidad es eliminada por el intestino y degradado por las bacterias. El riñón juega un intrigante rol en el manejo de la excreción; un poco como si no supiera qué hacer con él. Casi todo el ácido úrico plasmático es filtrado por el glomérulo, pero es reabsorbido en un 80% en el túbulo proximal; algo de éste vuelve a ser secretado a la luz tubular para volver en una pequeña fracción a ser reabsorbido en segmentos más distales. En 80-90% de los casos la hiperuricemia es debida a una excreción deficiente de ácido úrico, en riñones cuyo funcionamiento es

por otros parámetros normal. Pero, en cuáles de los pasos mencionados antes reside la alteración no está aún claro. En 10-20% de los casos el defecto reside en sobreproducción de purinas. Desde la antigüedad se conoce que es un desorden familiar (40% de los enfermos tienen historia de gotosos en la familia).

Precipitación e inflamación inducida por cristales

A un pH 7,4 el ácido úrico está completamente disociado en su forma de anión urato. A concentraciones mayores de 6,5-7 mg/dl, la solución de uratos se satura y precipita en formas de cristales de urato monosódico. Hay factores locales que favorecen la precipitación (tabla 3).

Por otra parte la propiedad inflamatoria de los cristales no está aún completamente aclarada. Estaría vinculada a la habilidad de ligar inmunoglobulinas, complemento y lípidos. Estos complejos se ligan a receptores de múltiples células a las que activan y liberan citoquinas y otros mediadores. Sigue una afluencia de neutrófilos, que fagocitan los cristales, con disrupción secundaria de los lisosomas, que liberan a su vez radicales libres, colagenasa y ácido araquidónico. Los ataques finalizarían por digestión de los cristales por mieloperoxidasa y alteraciones producidas por aumento de la irrigación sanguínea y el calor.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Thomas Sydenham en 1683 la describió en sí mismo y para siempre:

"La víctima se acuesta y duerme en buena salud. Alrededor de las dos de la mañana se despierta con un gran dolor en un dedo gordo, más raramente en el talón, tobillo o empeine. El dolor es semejante al de una luxación, sin embargo las zonas afectadas sienten como si agua fría se vertiera sobre ellas. Luego siguen escalofríos y estremecimientos y algo de fiebre. El dolor, al comienzo moderado, crece en intensidad. Con la intensidad aumentan los escalofríos y temblores. Después de un rato llega lo máximo, acomodándose en los huesos y ligamentos del tarso y metatarso. Ahora es un estiramiento violento y ruptura de los ligamentos, ahora un dolor que carcome, ahora una presión y una tirantez. Tan exquisita y viva es la sensibilidad de la parte afectada, que no puede soportar el peso de la ropa de cama ni el ruido de una persona caminando por la habitación. La noche transcurre en torturas, insomnio, moviendo la parte afectada en permanente cambio de postura. Las

Tabla 2. Incidencia y prevalencia de gota de acuerdo a la uricemia.

Uricemia	Incidencia anual	Prevalencia a los 5 años
>10 mg/dl	70 per 1000	30%
< 7 mg/dl	0,9 per 1000	0,6%

Tabla 3. Factores locales que favorecen a la precipitación.

Menor temperatura (articulaciones distales)
Trauma o daño articular previo (gota en nódulos de Heberden)
Mayor concentración uratos (reabsorción de edemas, depleción de volumen, diuréticos)
Menor pH extracelular (cetosis, ayuno, alcohol)
Reducción del anión proteico
Fluctuaciones del nivel de uratos (allopurinol, cirugía, drogas)

cosas empeoran hasta la mañana del día siguiente. El paciente sufre un brusco y ligero alivio...una ligera sudoración es seguida de sueño. Se despierta aliviado y encuentra la parte afectada tumefacta, hasta entonces la única hinchazón visible había sido la de las venas cercanas a la articulación”.

El primer ataque de gota es monoarticular en el 85-90% de los casos y en la mitad de los mismos está afectado en la primera metatarsfalángica (podagra). Ocurre en ambos dedos gordos en el 5%. Tarde o temprano el compromiso de esta articulación se presenta en el 90-95% de los casos.

El tobillo ha sido la primera articulación afectada en 13% y el pie en el 12% de los pacientes. No hay articulación exenta de sufrir gota, si bien son mucho más frecuentemente comprometidas las de miembros inferiores. Esta afectación clásica se llamaba «gota habitual» (*regular gout*), titulada como podagra, gonagra (rodilla), chinagra (muñeca). En tiempos pasados se hablaba de la «gota caprichosa» (visceral, metastática o repelida) y la «gota errabunda».

En casos más avanzados se comprometen codos, muñecas y pequeñas articulaciones de las manos (éstas pueden estar afectadas inicialmente en mujeres ancianas), la cadera está afectada en un 2%. La gota puede aparecer como poliarticular en su primera manifestación en el 10-15% de los pacientes, asociada con fiebre³.

El eritema que acompaña a la inflamación aguda, seguida de descamación, plantea frecuentemente el diagnóstico de celulitis o tromboflebitis, lo cual parece ser confirmado con la coexistencia de fiebre (no raramente éste lleva a un error de diagnóstico y terapéutico). Los ataques agudos pueden también afectar las bolsas sinoviales prepatelares o del olécranon.

El líquido de punción articular mostrará entre 10.000 a 60.000 leucocitos/mm³, pero pueden éstos llegar a ser mucho más numerosos (otro factor que puede confundir con infección) y lo confirmatorio son los cristales como agujas con birrefringencia negativa; dentro y fuera de los leucocitos.

Algunos pacientes pueden quejarse de dolor por torceduras, dolor en talones, o punzadas en el dedo gordo, antes del ataque inicial de gota, a veces precediéndolos en varios años. Los períodos entre cada ataque de gota son llamados intercríticos. Algunos pacientes nunca sufren un segundo ataque, mientras en otros el período intercrítico es de 5 a 10 años. En la mayor parte de los pacientes un segundo episodio ocurre entre los 6 meses y 2 años. En la serie de Gutman 62% tuvieron recurrencia dentro del año, 16% en 1-2 años, 11 en 2-5 años y 4% en 5-7 años, 7% no sufrieron recurrencias en 10 o más años. Una vez que los ataques comienzan a repetirse, éstos ocurren con mayor frecuencia, son más severos, afectan mayor número de articulaciones, son febriles y las articulaciones no recuperan nunca su funcionamiento normal. Se entra así, en la fase de gota crónica poliarticular,

sin períodos intercríticos libres de dolor; en el cual la enfermedad puede ser confundida con artritis reumatoidea u osteoartritis; con claros cambios radiológicos. Raramente después del ataque inicial la enfermedad puede seguir un curso fulminante y febril o progresar a las formas subaguda o crónica sin remisiones y con desarrollo temprano de tofos e incapacidad. En general el porcentaje de pacientes con enfermedad invalidante alcanza una proporción de 24%, 20 años después del ataque inicial. La aparición de los síntomas crónicos coincide con la aparición de los tofos (éstos están en particular relación con la uricemia y la enfermedad renal). Antes de la aparición de drogas antihiperuricémicas, 50-70% de los gotosos desarrollaban tofos visibles.

Examinando al paciente gotoso globalmente es bueno recordar que la hiperuricemia está relacionada con aumento de la masa corporal, mayor inteligencia, competitividad, logros y liderazgo. «Los socios de la hiperuricemia son los socios de la abundancia». La diabetes *mellitus* estaría presente en 2-50% de pacientes con hiperuricemia (en general asociada a la obesidad). Tendría la hiperuricemia cierta relación con hipertrigliceridemia y con hipertensión arterial (22-38% de los hipertensos no tratados tendrían hiperuricemia) y la prevalencia global de gota en hipertensos ha oscilado en varios estudios entre un 2-12%⁴. Está ya bien establecido que la uricemia aumenta a medida que se eleva la presión arterial y que se asocia a una caída del flujo renal. La hiperuricemia puede contribuir a un aumento de la reabsorción de sodio por el riñón en los túbulos proximales del riñón y ha sido propuesto que la hiperinsulinemia puede mediar algunos de estos efectos en la hipertensión⁴.

En estudios retrospectivos de la causa de muerte de sujetos gotosos se vio que la enfermedad cerebrovascular o cardiovascular, era responsable de más del 50% de dicha mortalidad.

Estas asociaciones deben tenerse presentes al tratar a un paciente gotoso. La hiperuricemia aislada no requiere tratamiento en sí; y puede mejorar con corrección de la obesidad, por ejemplo. Este tema está en revisión y algunos consideran que la poca eficacia de algunos tratamientos antihipertensivos en cuanto a cardioprotección se debieron a la elevación del ácido úrico promovidos por los diuréticos.

TRATAMIENTO

Disponemos de los medicamentos principales para el enfermo con artritis gotosa aguda⁵.

Colchicina

Su acción fundamental reside en la inhibición de la fagocitosis de los cristales por parte de los neutrófilos y reduce la movilización y adhesión de los mismos. Usualmente hay que indicarla lo más cercano posible al inicio del acceso, en dosis de 1 mg inicialmente,

seguida de 0,5 mg cada dos horas, en forma oral hasta alivio de síntomas o aparición de efectos adversos o un total de 8 mg. Generalmente hay alivio a las 18 horas y en 75-80% de los pacientes la inflamación desaparece a las 48 horas. Sus niveles séricos aumentarán con el uso de cimetidina o eritromicina.

La colchicina es menos elegida hoy que en el pasado. Es menos específica, ya que mejora otras enfermedades articulares agudas (pseudogota, sarcoidosis), es lenta en actuar y casi invariablemente produce diarrea. Las formas de colchicina intravenosa no están disponibles en nuestro país.

Las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs)

Son potentes y rápidas. Mi elección suele ser indometacina en dosis de 150-300 mg por día, reduciendo la dosis gradualmente en 7 días. Los efectos indeseables son mayores en ancianos, en especial si hay insuficiencia renal.

Los AINEs son de rápida acción, pero con efectos colaterales potencialmente serios.

Esteroides

La inyección intraarticular es muy efectiva en caso de monoartritis. Se inyecta después de aspirar la mayor cantidad de líquido articular, lo que en sí puede aliviar el dolor. Puede administrarse metilprednisolona en dosis de 20-60 mg si se trata de una articulación grande y de la cuarta parte si es pequeña.

Los corticoides sistémicos se usan sólo si la colchicina o AINEs son inefectivos o están contraindicados. Puede usarse prednisona oral: 30-60 mg por día disminuyendo dosis en 7 días o ACTH 40 U intramuscular o metilprednisolona intravenosa en dosis de 50 a 150 mg en goteo durante 30 minutos. En pacientes ancianos pueden ser preferibles a los AINEs.

Los corticoesteroides, sea ya en forma intraarticular o sistémica, se usan más frecuentemente en estos días.

Ninguna droga que altere los niveles de ácido úrico sérico debe usarse hasta que haya cesado la artritis aguda.

Profilaxis del ataque agudo

Generalmente se usan dosis pequeñas de colchicina o AINEs. Siempre deben usarse antes de terapias destinadas a corregir la hiperuricemia. La duración de la misma en estos casos no es clara, pero se aconsejaría hasta un año después que el nivel de la uricemia ha llegado a lo normal.

Corrección de la hiperuricemia

Obviamente la gota puede prevenirse identificando y corrigiendo las causas de la hiperuricemia, o por drogas que inhiban la síntesis de uratos o aumenten su eliminación.

Hay que aclarar que el contenido en purinas de la dieta contribuye poco más que en 1 mg/dl a la

uricemia.

La gota puede prevenirse si el nivel de uricemia es menor a 6 mg/dl; y si desea la reabsorción de los tofos el nivel debe caer a 5 mg/dl. Debe recurrirse a drogas que reduzcan la uricemia si el paciente reúne tres criterios: la hiperuricemia no puede corregirse a menos de 7 mg/dl, el paciente ha tenido dos o tres episodios definidos de gota o presenta tofos y está convencido de la necesidad de tomar medicación regular y permanentemente.

Dos tipos de drogas están disponibles: las uricosúricas y las que bloquean el paso final en la síntesis de uratos (inhibidores de la xantina-oxidasa que aumentan el nivel de sus precursores). En general estas últimas drogas serían las indicadas cuando hay aumento de síntesis y las primeras si existe disminución en la excreción. Más allá de que en algunos pacientes coexisten los dos mecanismos, el allopurinol (inhibidor de la xantina-oxidasa) es efectivo cuando la síntesis es normal.

Una complicación potencial del uso de estas drogas es la precipitación de un ataque agudo de gota, lo cual obliga a la administración de las drogas comentadas más arriba como profilácticas.

Inhibidores de la xantina-oxidasa

El allopurinol es la única de estas medicaciones en uso clínico. Una dosis de 300 mg por día reduce la concentración de uratos a lo normal en el 85% de los pacientes y en algunos, dosis menores pueden ser suficientes. Debe iniciarse el tratamiento en dosis bajas 50-100 mg por día, para evitar un ataque agudo y aumentar cada cuatro semanas para llegar a la dosis óptima. La dosis debe ajustarse según el aclaramiento renal. Puede aumentar el efecto de drogas metabolizadas por la xantina-oxidasa, como azatioprina y mercaptopurina. Las seis indicaciones precisas para el uso del allopurinol se mencionan en la tabla 4.

La hiperuricemia asintomática, la gota no complicada y los ataques agudos de gota no son indicaciones de terapia con allopurinol.

En 2% de los enfermos que reciben allopurinol se desarrolla rash, frecuencia que aumenta a 20% si reciben conjuntamente ampicilina. El rash desaparece al suspender la droga que puede reiniciarse a dosis más bajas. En 1 de cada 1000 pacientes aparece un cuadro de dermatitis exfoliativa, con fiebre, disfunción hepática, eosinofilia, vasculitis y nefritis intersticial. Hasta un 20% de estos enfermos llegan a estar muy graves, lo cual es más común en pacientes renales o tratados con diuréticos⁶. La prednisona, además de la suspensión del allopurinol, suele ser efectiva. La mortalidad es alta (25%) y la mayoría de los pacientes en un estudio no tenían indicaciones precisas para el uso del allopurinol. Se ha incriminado a esta droga como la más frecuente causa de una reacción no anafiláctica que pone en peligro la vida del enfermo.

La desensibilización, ya por vía oral o intraveno-

Tabla 4. Indicaciones del allopurinol.

Gota tofácea
Severa sobreproducción de ácido úrico (>900 mg/24 horas con dieta severa en restricción de purinas)
Crisis gotosas frecuentes, que no responden a colchicina profiláctica e imposibilidad de uso de uricosúricos.
Litiasis renal recurrente por ácido úrico (34% en hipersecretores de ácido úrico)
Litiasis renal por oxalato de calcio, recurrente, sumada a hiperuricosuria.
Prevención de nefropatía por uratos en tratamientos con

sa ha sido exitosa si el rash es leve, pero raramente en los casos graves⁷. Hay evidencias de que el allopurinol es una medicación prescrita en exceso.

Uricosúricas

Las drogas conocidas como uricosúricas son probencid, benzobromarona y sulfinpirazona. Su mayor riesgo es la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales; lo cual puede prevenirse iniciando el tratamiento en dosis muy pequeñas y tratando de mantener una diuresis importante, preferentemente alcalina (lo que se logra con 1 g de bicarbonato de sodio cada 6 a 8 horas). El efecto de estas drogas disminuye si hay deterioro de la función renal. Hay muy pocas razones para elegir a una de estas drogas como superior a la otra, pero la sulfinpirazona tiene un efecto antiagregante plaquetario adicional. En nuestro país sólo se encuentra disponible la benzobromarona y su dosis usual es 50-200 mg una vez al día⁸. Es recomendable iniciarla en bajas dosis y asociada a colchicina o AINEs.

Ocasionalmente pueden combinarse allopurinol y drogas uricosúricas.

RECOMENDACIONES

Meditar siempre si el diagnóstico es el adecuado.
No siempre se requiere la punción articular.
Adquirir experiencia en uno o dos tipos de drogas antigotas.
Tratar el ataque agudo con AINEs o corticoides.
No apurarse a usar allopurinol ni drogas uricosúricas; nunca iniciar durante ataques agudos, pero mantener la dosis si ya las recibía.
Tratar dolencias concurrentes.
Adelantarse a las circunstancias capaces de producir un ataque agudo. La dieta en una época el pilar del tratamiento, está hoy generalmente limitada a la prohibición de alimentos excesivamente ricos en purinas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Porter R. Gout: framing and fantasizing disease. *Bull Hist Med* 1994;68:1-28
2. Wise Ch. Crystal induced joint disease. In: *Scientific American Medicine*. 1998. Scientific American Inc.
3. Kelley W, Schumacher Jr: Crystal-associated synovitis. In: *Kelly, Harris, Ruddy, Sledge Rheumatology*. Saunders 4° ed, 1993
4. Ward H. Uric acid as an independent risk factor in hypertension. *Lancet* 1998;352:670-1
5. Emmerson BJ. The management of gout. *New Engl J Med* 1996;334:445-51
6. Singer J, Wallace S. The allopurinol hypersensitivity syndrome. *Arthr Rheumat* 1986;29:82-7
7. Fam A, Lewtan J, Stein J, et al. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reaction. *Am J Med* 1992;93:299-303
8. Antigout agents: benzobromarone. En: *Reynolds JEF. Martindale. The extra pharmacopoeia*. 31st ed. Royal Pharm Society, London 1996, pág. 421-2



Tomado de Portes P, Rousseau GS
Gout: The patrician malady. Yale University Press, 1988