



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

La gota, más allá de la articulación: ¿cómo debemos tratarla?



M.A. Pou^{a,b}, D. Martínez-Laguna^{b,c} y C. Diaz-Torne^{b,d,e,*}

^a EAP Encants, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^b Grupo de Investigación en Enfermedades del Aparato Locomotor en Atención Primaria (GREMPAL)

^c CAP Sant Martí de Provençals, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^d Servei de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^e Grupo de Estudio de Artropatías Cristalinas de la Sociedad Española de Reumatología (GEACSER)

Recibido el 5 de agosto de 2023; aceptado el 12 de diciembre de 2023

Disponible en Internet el 1 de febrero de 2024

PALABRAS CLAVE

Gota;
 Atención primaria;
 Ácido úrico;
 Hiperuricemia;
 Alopurinol;
 Febuxostat

Resumen La gota es una enfermedad provocada por el depósito de cristales de urato monosódico. Su presentación clínica como una artritis aguda autolimitada y la creencia de que es una enfermedad banal y autoinflictedas han provocado que su manejo sea deficitario. A pesar de los avances en el conocimiento de la enfermedad y la sencillez del manejo, no más del 30% de los enfermos están bien tratados. En España la gota afecta al 2,5% de la población y su incidencia está en aumento.

En el siguiente artículo repasaremos la patogenia de la gota y la hiperuricemia, destacando el mayor peso de la genética y la función renal sobre la dieta. Analizaremos las consecuencias del depósito de los cristales. La gota, además de su presentación articular y de su afectación renal, ha demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular independiente.

El tratamiento hipouricemiante es el más importante, ya que es el que permite la disolución de los cristales y la curación de la enfermedad. Para ello es necesario conseguir de forma sostenida niveles de uricemia inferiores a 6 mg/dl. Revisaremos también el tratamiento preventivo y de los ataques, así como el papel de la educación de los enfermos tanto a nivel de hábitos higienicodietéticos como de adherencia al tratamiento farmacológico.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cesardiaztorne@gmail.com (C. Diaz-Torne).

KEYWORDS

Gout;
Primary health care;
Uric acid;
Hyperuricemia;
Allopurinol;
Febuxostat

Gout, beyond the joint: How should we treat it?

Abstract Gout is a disease caused by the chronic deposition of monosodium urate crystals. Its clinical presentation as an acute, self-limiting arthritis and the belief that it is a banal, self-inflicted disease have led to its poor management. Despite advances in the knowledge of the disease and the simplicity of its management, no more than 30% of patients are well treated. In Spain, the prevalence of gout is 2.5% and its incidence is increasing.

In the following article we will review the pathogenesis of gout and hyperuricaemia, highlighting the greater weight of genetics and renal function over diet. We will look at the consequences of crystal deposition. Gout, in addition to its joint presentation and renal involvement, has been shown to be an independent cardiovascular risk factor.

Hypouricemic therapy is the most important treatment, as it is the one that dissolves the crystals and cures the disease. This requires the sustained achievement of uricemia levels below 6 mg/dl. We will also review preventive and flares treatment, as well as the role of patient education in terms of both lifestyle and dietary habits and adherence to pharmacological treatment.

© 2023 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

¿Por qué la gota?

La gota es la artropatía inflamatoria crónica más frecuente. En España se calcula que afecta a casi un 2,5% de la población mayor de 20 años, un 4,55% en hombres y un 0,38% en mujeres¹. Su prevalencia, incidencia y años de vida con discapacidad están aumentando en todo el mundo debido a los cambios en el estilo de vida y la mejoría de la esperanza de vida². La gota es producida por el depósito crónico de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones y otros tejidos y actualmente conocemos que sus consecuencias van más allá de los característicos ataques agudos de artritis. Se ha demostrado que los enfermos con gota presentan más comorbilidades, empeoramiento de su calidad de vida y mayor morbilidad³. El aumento de la mortalidad, en los enfermos con gota, es sobre todo debido a eventos cardiovasculares. Este aumento no se explica solamente por las comorbilidades; la gota, hoy en día, debe ser considerada un factor de riesgo cardiovascular independiente⁴.

De la gota se conoce su patogenia, su historia natural y su evolución, y tiene un tratamiento asequible y sencillo en la mayor parte de los enfermos. A pesar de ello, su manejo habitual no es el adecuado. Esto se ha demostrado dentro y fuera de nuestro país. Hay múltiples estudios europeos o del resto del mundo donde se describen resultados deficientes en el manejo de la gota⁵. En nuestro entorno tenemos evidencia del mal control de estos pacientes, tanto en atención primaria (AP)⁶ como en las consultas hospitalarias de reumatología⁷. Por ejemplo, en un estudio reciente en 7 centros de AP de Barcelona, solo el 37% de los enfermos estaban bien tratados⁶. Las causas de este déficit son varias, y han sido objeto de estudio, aunque las principales son el desconocimiento de la enfermedad por parte de profesionales sanitarios y pacientes y la creencia de que es una patología poco importante y en cierta manera autoinflicida por excesos en la dieta y la toma de alcohol^{8,9}. Hay múltiples publicaciones que de forma indirecta demuestran

el mal manejo de la gota. Por ejemplo, si comparamos los ingresos hospitalarios en las últimas décadas por artritis reumatoide y por gota, podemos observar una disminución del primero de más del 60% mientras que los ingresos por gota se han doblado. En la actualidad, hay más ingresos por gota que por artritis reumatoide¹⁰. También se ha demostrado que mientras en otras artropatías, como la artritis reumatoide, la brecha de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas, en el caso de la gota esta brecha no se ha modificado¹¹.

El conocimiento sobre la patogenia y manejo de la gota ha mejorado mucho en las dos últimas décadas. Quizás los avances terapéuticos no han sido tan importantes, comparados con otras enfermedades crónicas prevalentes, pero los fármacos disponibles actualmente son útiles, y su manejo en la mayoría de enfermos sigue siendo sencillo. No obstante, no se ha conseguido una traslación generalizada de este conocimiento a la AP, que es la responsable del manejo de la mayoría de los enfermos.

¿En qué se diferencian uricemia, hiperuricemia y gota o por qué la gota es una enfermedad crónica?

Es importante diferenciar uricemia, hiperuricemia y gota. El ácido úrico soluble es el antioxidante más importante que existe en el organismo, e incluso se ha propuesto como tratamiento en enfermedades en las que predomina el estrés oxidativo¹², por tanto, a priori, la hiperuricemia no debería ser perjudicial para nuestro organismo. Pero cuando el ácido úrico en sangre supera su nivel de solubilidad de manera sostenida, empiezan a formarse los cristales de urato monosódico por nucleación¹³ y se desarrolla la gota. Este nivel se sitúa en 6,8 mg/dl, y niveles superiores deben considerarse hiperuricemia¹⁴. Debemos hacer caso omiso a los rangos de referencia informados en las hojas de resultados de los dis-

Hiperuricemia (sin depósito)

La hiperuricemia de por sí no produce clínica pero es necesaria para que se produzca el depósito de cristales patológico

Depósito subclínico de cristales

En enfermos con depósito antes de tener el primer ataque se ha observado afectación estructural ósea y aumento del riesgo cardiovascular

Ataque agudo de gota

Suelen ser episodios bruscos de monoartritis de aparición brusca, corta duración y autolimitados. Son más frecuentes en el 1r dedo del pie, tobillo y rodilla pero puede aparecer en cualquier articulación

Gota intercrítica

O gota subclínica. Si no se trata la hiperuricemia, el depósito de cristales aumenta, así como la carga inflamatoria (y sus consecuencias) y la destrucción articular

Gota tofácea

Si persiste la hiperuricemia la artritis puede ser poliarticular y crónica. Aparecen tofos, que son estructuras inflamatorias complejas causantes de la erosión ósea típica de la gata. Estos enfermos son los que tienen un mayor riesgo cardiovascular

Figura 1 Estadios de la gata. Actualización de los estadios de la gata. Actualmente se considera que el depósito de los cristales de urato monosódico es el inicio de la enfermedad.

tintos laboratorios de análisis clínicos (que se basan en datos estadísticos poblacionales y que diferencian entre ambos sexos). Se trata de un fenómeno físico-químico que se da en condiciones fisiológicas y viene definido por la solubilidad de esta molécula. Es a este depósito de cristales de ácido úrico, y a sus consecuencias clínicas, a lo que debemos llamar gata.

Las causas de la hiperuricemia son múltiples. La predisposición genética es el factor más importante, y en contra de lo que está generalmente establecido, la dieta no tiene un papel relevante. La hiperuricemia se produce básicamente por alteraciones del transporte de ácido úrico a nivel renal o intestinal. La insuficiencia renal crónica o el uso de diuréticos también es un factor determinante en las hiperuricemias secundarias¹⁵.

Los cristales de ácido úrico se forman en la superficie del cartílago hialino en presencia de hiperuricemia sostenida. Si no se trata la hiperuricemia, se van agregando nuevos cristales, y el depósito va creciendo. La presencia de estos depósitos se ha demostrado antes del primer episodio con manifestaciones clínicas de gata aguda mediante ecografía¹⁶. Los cristales inician la cascada inflamatoria a través de un complejo multiproteico llamado inflamasoma, que permite la liberación de IL-1 y otras citoquinas proinflamatorias provocando el ataque de gata¹⁷. Si no disolvemos los cristales, y estos siguen presentes, a pesar de la mejora del episodio de inflamación aguda, persiste la inflamación subclínica¹⁸. Por tanto, no podemos considerar la gata como una enfermedad aguda, sino como una entidad crónica que clínicamente suele presentarse con ataques y que consta de diferentes estadios (fig. 1).

Clínica

¿Cómo se presenta la gata en nuestro día a día?

Suele sospecharse gata ante un paciente con una artritis de aparición rápida (muchas veces de inicio nocturno) con dolor, eritema y tumefacción en la articulación metatarsofalángica del primer dedo (podagra). La gata suele afectar también a tarso, tobillo y rodilla y menos frecuentemente a mano o codo¹⁹. La dificultad en la movilización de la articulación afectada y un dolor intenso al roce, además del derrame articular, es característico de la artritis gatosa.

Si no se tratan estos episodios, se autolimitan en menos de 2 semanas y el paciente queda clínicamente asintomático. Estos episodios son los que llamamos ataques de gata. Esta forma de presentación ha favorecido la creencia de que la gata es una enfermedad aguda y leve. Por este motivo, en parte, no se trata de manera adecuada. Al no hacerlo, persistirá la hiperuricemia, aumentará el depósito de cristales y aparecerán nuevos brotes, tofos y destrucción articular¹⁷.

Por otro lado, la presencia de inflamación subclínica secundaria al depósito crónico podría tener consecuencias más allá de la articulación afectando el sistema cardiovascular. Estas consecuencias del depósito de cristales podrían aparecer precozmente, incluso antes del primer ataque clínico de gata. En un estudio de enfermos ingresados por cardiopatía isquémica que nunca habían padecido un ataque de gata se observó que los enfermos con hiperuricemia y depósito de cristales (demostrados por ecografía) tenían

más calcificación coronaria que los enfermos normouricémicos o los enfermos hiperuricémicos sin depósito de cristales²⁰. Otro estudio demostró también que, en enfermos con gota, el riesgo de evento y mortalidad cardiovascular se asocia al tamaño del depósito de cristales de urato monosódico²¹. Es más, un reciente metaanálisis que incluye más de 11 estudios, y el seguimiento de 786.250 enfermos con gota, demostró un aumento de la mortalidad debido a enfermedad cardiovascular, gastrointestinal e infecciosa²².

Otra de las consecuencias del aumento del depósito de los cristales de ácido úrico es la formación de tofos. El tofo va más allá de un simple depósito de cristales. Es una estructura inflamatoria compleja. Tiene una parte central donde se encuentran los cristales rodeados de una zona coronal donde predominan macrófagos, mastocitos y células plasmáticas. Además, el tofo es el responsable de la formación de erosiones óseas en los enfermos con gota²³.

Tanto la gota como la hiperuricemia se asocian a una mayor prevalencia y a un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC). Aunque hay cierta controversia en los motivos de esta asociación, está claro que es multifactorial y recíproca. Las personas con ERC tienen más hiperuricemia y más gota. Además, cada vez queda más claro que el tratamiento reductor de la uricemia es efectivo en los enfermos con gota o con hiperuricemia e insuficiencia renal crónica²⁴.

Es importante destacar que hay diferencias en la presentación de síntomas de la gota entre hombres y mujeres. En las mujeres la gota aparece más tarde, se asocia más al uso de diuréticos y menos al consumo del alcohol y se acompaña de más comorbilidades²⁵. En varones la uricemia se incrementa de forma progresiva desde edades tempranas, mientras que en las mujeres se mantiene estable hasta los 50 años y con la menopausia se incrementa de forma abrupta²⁶.

Diagnóstico

Aunque en AP su uso es bastante limitado, el patrón oro en el diagnóstico de la gota sigue siendo la demostración de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial. Estos cristales se caracterizan por tener una intensa birefringencia negativa en el microscopio óptico con luz polarizada. En los últimos años, se han desarrollado pruebas de imagen que pueden ayudar al diagnóstico de gota. A nivel de AP, el uso de la ecografía de forma cada vez más generalizada podrá ser muy útil para mejorar el diagnóstico de esta enfermedad. La imagen del doble contorno y de tofos no son complicadas de obtener y tienen una alta especificidad para demostrar la presencia del depósito de cristales²⁷.

En AP, la mayoría de diagnósticos de gota suelen hacerse por impresión clínica acompañada o no de la presencia de hiperuricemia. Hay múltiples criterios de clasificación o de diagnóstico para la gota. Dos son especialmente útiles en este ámbito: los criterios holandeses, diseñados especialmente para población atendida en AP²⁸, y los criterios de clasificación de gota 2016 ACR/EULAR²⁹. Para estos últimos existe una útil calculadora online que puede encontrarse en <https://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz/>.

Al no tratarse la hiperuricemia asintomática, deberá medirse la uricemia en los casos en que se sospeche gota en

todas sus formas clínicas (afectación monoarticular, poliarticular y nefrolitiasis).

Tratamiento

El tratamiento de la gota tiene que abordar tres dimensiones: el tratamiento reductor de la uricemia, el tratamiento de los episodios de artritis aguda (ataques de gota) y el tratamiento profiláctico de los ataques al iniciar el tratamiento hipouricemiante. Es importante darle un papel central al tratamiento reductor de la uricemia, ya que es este el que elimina al elemento patógeno de la enfermedad.

Tratamiento reductor de la uricemia

El objetivo del tratamiento hipouricemiante es la disolución de los cristales y, por tanto, la desaparición del depósito. Para ello es necesario conseguir niveles de ácido úrico en sangre por debajo del nivel de solubilidad (6,8 mg/dl) de forma sostenida. Se sabe que la velocidad de disolución de los cristales es mayor cuanto más bajo es el nivel de uricemia alcanzado³⁰. Las principales guías recomiendan niveles de uricemia por debajo de 6 mg/dl o de 5 mg/dl en casos de gota grave³¹.

No existe evidencia científica para determinar cuándo es el momento ideal para empezar el tratamiento reductor de la uricemia. Pero teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad crónica, con consecuencias extraarticulares, fácilmente tratable y que puede curarse, parece lógico pensar que es mejor no esperar a que aumente el depósito de cristales en el organismo. Las últimas recomendaciones EULAR indican iniciar el tratamiento hipouricemiante en enfermos con ataques recurrentes ($\geq 2/año$), tofos, erosiones óseas o litiasis renal. También sugieren un tratamiento precoz (tras el primer ataque) en enfermos con gota y con uratos $> 8 \text{ mg/dl}$, inicio de la enfermedad antes de los 40 años y/o presencia de comorbilidades³¹. Estudios recientes demuestran que no es necesario esperar a que el ataque de gota finalice para iniciar el tratamiento hipouricemiante. Distintos estudios coinciden en demostrar que el ataque no es más intenso ni más largo si iniciamos el tratamiento reductor de la uricemia durante el ataque de gota³².

A nivel de AP, solo existen 2 fármacos con indicación hipouricemiante para el tratamiento de la gota, el alopurinol y el febuxostat. Ambos son inhibidores de la xantin-oxidasa y el uso de uno u otro fármaco vendrá determinado por criterios de eficiencia, características del paciente y perfil de comorbilidades.

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y aumentar de forma progresiva hasta alcanzar el objetivo terapéutico ($< 6 \text{ mg/dl}$). En el caso de alopurinol se recomienda iniciar con una dosis cercana al filtrado glomerular estimado multiplicado por 1,5³³. Así evitaremos la aparición del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol, un síndrome extremadamente infrecuente, pero potencialmente fatal.

Otra de las ventajas del inicio lento con escalada progresiva del tratamiento con alopurinol o febuxostat es la disminución de la frecuencia de los ataques que aparecen al iniciar el tratamiento hipouricemiante. La aparición de estos ataques muchas veces provoca el abandono del mismo, al hacer pensar al enfermo que la terapia no es efectiva³⁴.

La educación sanitaria, con explicaciones precisas del tratamiento hipouricemiante, es fundamental para conseguir una adherencia terapéutica adecuada en el tratamiento de esta patología³⁵.

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis deberá aumentarse progresivamente hasta alcanzar el objetivo terapéutico (≤ 5 o 6 mg/dl). Es importante no caer en la inercia terapéutica y subir la dosis hasta conseguir las uricemias recomendadas. Se ha demostrado que, en AP, 2 de cada 3 enfermos que están siendo tratados no alcanzan estos niveles⁶. Las dosis máximas permitidas en España son: 900 mg/día de allopurinol y 120 mg/día de febuxostat.

Los estudios pivotales de febuxostat han demostrado que febuxostat 80 mg/día tiene una mayor capacidad hipouricemiante que allopurinol 300 mg/día³⁶, aunque una correcta escalada en la dosificación de los fármacos es la clave de un tratamiento eficaz. Febuxostat puede ser útil en enfermos con ERC, incluso en estadios 4-5 que no están en diálisis³⁷, si bien en estos casos recomendamos remitir al paciente a reumatología.

Actualmente no existe evidencia que nos permita contestar a la pregunta de si el tratamiento reductor de la uricemia debe mantenerse toda la vida. Lo que parece claro es que el objetivo terapéutico puede relajarse una vez el depósito de cristales haya desaparecido³⁸.

El estudio CARES alarmó sobre el posible aumento de riesgo cardiovascular con febuxostat en comparación con allopurinol³⁹. Pero si se analizan detenidamente los resultados de este estudio, se detectan severas limitaciones metodológicas: los participantes presentan una alta tasa de discontinuación del tratamiento ($> 50\%$), y se pierde mucha información en el seguimiento debido a que el 45% de los pacientes no acuden a las citas de seguimiento. Los eventos cardiovasculares reportados, además, suceden mayormente cuando los enfermos ya no están tomando el fármaco⁴⁰. Finalmente, la publicación del estudio FAST, 2 años más tarde⁴¹, con tamaños y diseño parecidos, pero sin sus limitaciones, provocó que se eliminara la advertencia en ficha técnica al uso de este fármaco en enfermos con alto riesgo cardiovascular.

El único estudio que existe de coste-efectividad realizado en nuestro país demostró que febuxostat 80 y 120 mg/día son más eficientes que allopurinol 300 mg/día⁴². Las recomendaciones clínicas de uso de allopurinol indican subir la dosis de forma progresiva hasta alcanzar el objetivo terapéutico, pudiendo utilizarse dosis superiores a los 300 mg/día y esta situación clínica no ha sido valorada.

El único uricosúrico actualmente disponible en España es la benz bromarona. Se trata de un fármaco de prescripción hospitalaria que solo puede ser iniciado por reumatólogos y nefrólogos. Por tanto, en caso de que el tratamiento con allopurinol y febuxostat fracase deberá remitirse el enfermo al especialista.

Hay diversos estudios sobre los efectos de distintas dietas en los niveles de uricemia. En general, se ha visto que el efecto de la dieta o el ejercicio sobre estos niveles es escaso⁴³. Sin embargo, no debemos pasar por alto que la mayoría de estos enfermos van a tener un riesgo cardiovascular elevado y múltiples comorbilidades. Actualmente las recomendaciones para estos enfermos son el seguimiento de una dieta de estilo mediterráneo, la pérdida de peso en

el caso de que exista sobrepeso, y la realización de ejercicio físico de manera habitual. Estas recomendaciones son similares a las de los enfermos con riesgo cardiovascular elevado. Deben evitarse también las bebidas azucaradas ya que aumentan el riesgo de padecer hiperuricemia y gota⁴⁴.

No existen ensayos clínicos que demuestren que el tratamiento correcto de la uricemia disminuya la mortalidad o mejore la función renal en enfermos con gota. En un estudio observacional en Auckland con más de 30.000 gatos, se observó un aumento de muerte cardiovascular en los gatos. Entre los hombres, el riesgo aumentaba en aquellos a los que no se les había dispensado allopurinol y en aquellos en los que no se consiguió el objetivo terapéutico⁴⁵. En una cohorte prospectiva de más de 1000 enfermos con gota del País Vasco se observó que, en aquellos en los que no se consiguió el objetivo terapéutico (< 6 mg/dl), la mortalidad cardiovascular era 2,05 veces mayor³.

Un resumen con los principales conceptos del tratamiento hipouricemiante se muestra en la [tabla 1](#).

Tratamiento de los episodios de artritis aguda

El tratamiento de elección en los ataques de gota depende sobre todo del perfil de comorbilidades del paciente. Los AINE y los corticoides son los tratamientos de elección de estos episodios de artritis aguda.

En la actualidad la colchicina ha perdido peso en el tratamiento de estos episodios, debido en parte a los cambios que ha introducido la AEMPS en la ficha técnica de este fármaco. Actualmente, la dosis máxima recomendada es de 2 mg/día, hasta un máximo de 6 mg acumulados en 4 días. Este cambio se debe a la publicación del primer ensayo clínico de tratamiento de gota con colchicina⁴⁶. Este estudio demostró igual eficacia del fármaco con dosis bajas que con dosis altas, con muchos menos efectos secundarios. Además, demostró una eficacia limitada del fármaco ya que ni a dosis altas ni bajas redujo el dolor a menos de la mitad, a 3 días de tratamiento.

Respecto a los AINE, todos son efectivos, pero es importante para su uso tener en cuenta las comorbilidades de los enfermos, especialmente la insuficiencia renal y el riesgo cardiovascular. Hay datos a favor de que etoricoxib 120 mg/día e indometacina 150 mg/día serían algo más efectivos que el resto. En los estudios, etoricoxib presenta menos efectos secundarios que la indometacina, pero al tratarse de tratamientos cortos, en general, hay pocos efectos secundarios⁴⁷.

Los corticoides han demostrado también ser eficaces y seguros y pueden utilizarse en enfermos en los que los AINE están contraindicados. Este grupo terapéutico puede ser especialmente útil en AP, donde el perfil de los pacientes es la avanzada edad y las comorbilidades⁴⁸.

Tratamiento preventivo de los ataques al inicio del tratamiento reductor de la uricemia

Es ampliamente conocido que, al inicio del tratamiento hipouricemiante, hay un aumento de los ataques de gota. El buen manejo de este efecto colateral del tratamiento reductor de la hiperuricemia será un factor importante a tener en cuenta, para que los enfermos no malinterpretan

Tabla 1 Puntos clave en el tratamiento reductor de la uricemia en enfermos con gota

¿Se trata la hiperuricemia asintomática?	No, solo se tratarán los enfermos con gota
¿Cuál es el objetivo principal en el tratamiento de la gota?	La disolución de los cristales de urato monosódico
¿Cuándo debemos empezar el tratamiento reductor de la uricemia en enfermos con gota?	En enfermos con gota tofácea, ataques recurrentes, litiasis úrica, < 40 años, ácido úrico > 8 mg/dl o múltiples comorbilidades
¿Cómo empezar el tratamiento reductor de la uricemia?	Todos los TRU se empezarán a dosis bajas. Las dosis se incrementarán cada 2-4 semanas, hasta conseguir el objetivo terapéutico
¿Qué dosis de tratamiento hipouricemiante es la adecuada?	La que sea necesaria para conseguir niveles de uricemia < 6 mg/dl (o < 5 mg/dl en enfermos con tofos, artritis crónica o ataques frecuentes)
¿Cómo prevenir los ataques asociados al inicio de la terapia hipouricemiante?	Se utilizará colchicina a dosis de 0,5-1 mg/día durante los primeros 6 meses. Si la colchicina está contraindicada o no es tolerada, pueden usarse AINE (si no están contraindicados) a dosis bajas

estos síntomas como una falta de eficacia del mismo. Por este motivo, la mayoría de guías recomiendan la profilaxis con colchicina al inicio del hipouricemiante. La profilaxis se realizará con colchicina a dosis de 0,5-1 mg/día y se mantendrá 6 meses o como mínimo hasta que se consiga el objetivo terapéutico^{19,31}.

Cada vez hay más evidencia del papel protector cardiovascular de la colchicina a dosis bajas. Estos datos podrían hacernos replantear alargar el tratamiento con colchicina en enfermos seleccionados⁴⁹.

En caso de que la colchicina esté contraindicada, podrán valorarse dosis bajas de AINE o de corticoesteroides. También se ha demostrado que los enfermos que aumentan la dosis del tratamiento hipouricemiante de forma progresiva hasta conseguir el objetivo terapéutico presentan menos brotes que aquellos en los que se inicia con dosis más altas³⁴. Estas dos estrategias no son incompatibles entre ellas y pueden implementarse conjuntamente. De todas formas, la mejor manera de evitar los ataques de gota es haciendo desaparecer el depósito de cristales con un tratamiento reductor de la uricemia eficaz durante el suficiente tiempo.

Educación al paciente

Informar al paciente de manera sencilla pero completa acerca de la naturaleza de la enfermedad, sus consecuencias y las diferentes dimensiones del tratamiento es clave e imprescindible para el buen manejo y control de esta.

También es importante conocer y abordar las creencias del paciente sobre la enfermedad. En muchos casos, la visión que la sociedad y los mismos enfermos tienen de esta es estigmatizante y culpabilizante. No abordarlas puede suponer una barrera para un control óptimo.

Las consultas de AP, tanto del médico como de la enfermera, son lugares idóneos para llevar a cabo esta educación al paciente y el seguimiento de esta patología.

Se ha demostrado que las enfermeras son mejores que los médicos en trabajar la educación sanitaria de esta enfermedad en sus consultas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

CDT ha recibido subvenciones de Asacpharma y Menarini por participar en cursos y asistir a congresos. MAP ha recibido subvenciones de Asacpharma por participar en cursos. DML no tiene conflictos de interés.

Bibliografía

- Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Pérez-Ruiz F, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, et al. Prevalence of gout in the adult general population in Spain: Estimating the proportion of undiagnosed cases. *Joint Bone Spine*. 2022;89:105257, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105257>.
- Jeong YJ, Park S, Yon DK, Lee SW, Tizaoui K, Koyanagi A, et al. Global burden of gout in 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *Eur J Clin Invest*. 2023;53:e13937, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13937>.
- Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019;5:e001015, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-001015>.
- Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol*. 2021;3:e58–70, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30221-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30221-6).
- Dehlin M, Muller S, Mallen C, Landgren AJ, Watson L, Jacobsson L, et al. Sex and country differences in gout: cross-country comparison between Sweden and the UK. *Scand J Rheumatol*. 2023;23:1–10, <http://dx.doi.org/10.1080/03009742.2023.2177383>.
- Pou MA, Martínez-Laguna D, Estebanez JL, Aivar M, Gayarre R, Conesa A, et al. Validation of gout diagnosis in elec-

- tronic primary care medical records: A population-based study. *Joint Bone Spine.* 2023;90:105628, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2023.105628>.
7. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther.* 2018;5:243-53, <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-017-0091-1>.
 8. Pou MA, Gayarre R, Prada-Ojeda A, Diaz-Torné C. Gout in primary healthcare: still a long way to go. *Curr Med Res Opin.* 2020;36:1737-8, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2020.1799774>.
 9. Rai SK, Choi HK, Choi SHJ, Townsend AF, Shojania K, De Vera MA. Key barriers to gout care: a systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:1282-92, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kex530>.
 10. Lim SY, Lu N, Oza A, Fisher M, Rai SK, Menendez ME, et al. Trends in Gout and Rheumatoid Arthritis Hospitalizations in the United States, 1993-2011. *JAMA.* 2016;315:2345-7, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3517>.
 11. Fisher MC, Rai SK, Lu N, Zhang Y, Choi HK. The unclosing premature mortality gap in gout: a general population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1289-94, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210588>.
 12. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11:4145-51, <http://dx.doi.org/10.2174/138161205774913255>.
 13. Pascual E, Addadi L, Andrés M, Sivera F. Mechanisms of crystal formation in gout-a structural approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:725-30, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.125>.
 14. Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15:189-92, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780150209>.
 15. Topless RKG, Major TJ, Florez JC, Hirschhorn JN, Cadzow M, Dalbeth N, et al. The comparative effect of exposure to various risk factors on the risk of hyperuricaemia: diet has a weak causal effect. *Arthritis Res Ther.* 2021;23:75, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-021-02444-8>.
 16. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:157-8, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.154997>.
 17. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet.* 2021;397:1843-55, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9).
 18. Diaz-Torne C, Ortiz MA, Garcia-Guillen A, Jeria-Navarro S, Sainz L, Fernandez-Sanchez S, et al. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:5463-72, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab335>.
 19. Neilson J, Bonnor A, Dickson A, Roddy E. Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ.* 2022;378:o1754, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1754>.
 20. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, et al. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1531-9, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39581>.
 21. Marty-Ané A, Norberciak L, Andrés M, Houvenagel E, Ducoulombier V, Legrand J, et al. Crystal deposition measured with dual-energy computed tomography: association with mortality and cardiovascular risks in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:4855-60, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa920>.
 22. Wang X, Li X, Wang H, Chen M, Wen C, Huang L, et al. All-cause and specific mortality in patients with gout: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;63:152273, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2023.152273>.
 23. Dalbeth N, Clark B, Gregory K, Gamble G, Sheehan T, Doyle A, et al. Mechanisms of bone erosion in gout: a quantitative analysis using plain radiography and computed tomography. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1290-5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094201>.
 24. Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanasa MA, Piani F, Borghi C. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do. *Kidney Int Rep.* 2022;8:229-39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2022.11.016>.
 25. Te Kampe R, Janssen M, van Durme C, Jansen TL, Boonen A. Sex Differences in the Clinical Profile Among Patients With Gout: Cross-sectional Analyses of an Observational Study. *J Rheumatol.* 2021;48:286-92, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200113>.
 26. Zitt E, Fischer A, Lhotta K, Concin H, Nagel G. Sex- and age-specific variations, temporal trends and metabolic determinants of serum uric acid concentrations in a large population-based Austrian cohort. *Sci Rep.* 2020;10:7578, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-64587-z>.
 27. Christiansen SN, Østergaard M, Slot O, Fana V, Terslev L. Ultrasound for the diagnosis of gout-the value of gout lesions as defined by the Outcome Measures in Rheumatology ultrasound group. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:239-49, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa366>.
 28. Janssens HJ, Fransen J, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C, Janssen M. A diagnostic rule for acute gouty arthritis in primary care without joint fluid analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170:1120-6, <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.196>.
 29. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1789-98, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208237>.
 30. Pascual E, Andrés M, Vela P. Gout treatment: should we aim for rapid crystal dissolution? *Ann Rheum Dis.* 2013;72:635-7, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202594>.
 31. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
 32. Satpanich P, Pongsittisak W, Manavathongchai S. Early versus Late Allopurinol Initiation in Acute Gout Flare (ELAG): a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2022;41:213-21, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-021-05872-8>.
 33. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2529-36, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34488>.
 34. Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, Kim H, Inoue K, Sugimoto M, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multi-centre randomised study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:270-6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211574>.
 35. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for

- gout: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392:1403–12, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32158-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32158-5).
36. Ye P, Yang S, Zhang W, Lv Q, Cheng Q, Mei M, et al. Efficacy and tolerability of febuxostat in hyperuricemic patients with or without gout: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther.* 2013;35:180–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.011>.
 37. Jeong HJ, Park WY, Kim SH, Dalbeth N, Son CN. Urate-lowering efficacy and renal safety of febuxostat in patients with hyperuricemia and stage 4–5 chronic kidney disease not yet on dialysis: A meta-analysis of observational studies. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;56:152073, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152073>.
 38. Perez-Ruiz F, Herrero-Beites AM, Carmona L. A two-stage approach to the treatment of hyperuricemia in gout: the “dirty dish” hypothesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:4002–6, <http://dx.doi.org/10.1002/art.30649>.
 39. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200–10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710895>.
 40. Choi HK, Neogi T, Stamp LK, Terkeltaub R, Dalbeth N. Reassessing the Cardiovascular Safety of Febuxostat: Implications of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73:721–4, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41638>.
 41. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020;396:1745–57, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32234-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32234-0).
 42. Perez-Ruiz F, Diaz-Torné C, Carcedo D. Cost-effectiveness analysis of febuxostat in patients with gout in Spain. *J Med Econ.* 2016;19:604–10, <http://dx.doi.org/10.3111/13696998.2016.1149482>.
 43. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35:101723, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2021.101723>.
 44. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmaillzadeh A. Consumption of sugar sweetened beverages and dietary fructose in relation to risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60:1–10, <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2018.1503155>.
 45. Cai K, Wu B, Mehta S, Harwood M, Grey C, Dalbeth N, et al. Association between gout and cardiovascular outcomes in adults with no history of cardiovascular disease: large data linkage study in New Zealand. *BMJ Med.* 2022;1:e000081, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjjmed-2021-000081>.
 46. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62:1060–8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.27327>.
 47. Zhang S, Zhang Y, Liu P, Zhang W, Ma JL, Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35:151–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-015-2991-1>.
 48. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, Man CY, Tam LS, Choi YF, et al. Oral Prednisolone in the Treatment of Acute Gout: A Pragmatic, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;164:464–71, <http://dx.doi.org/10.7326/M14-2070>.
 49. Kaul S, Gupta M, Bandyopadhyay D, Hajra A, Deedwania P, Roddy E, et al. Gout Pharmacotherapy in Cardiovascular Diseases: A Review of Utility and Outcomes. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2021;21:499–512, <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-020-00459-1>.