

## un paciente con hiperuricemia

La hiperuricemia es un trastorno metabólico que obliga a determinar su causa. La decisión de administrar un tratamiento hipouricemiente depende de la enfermedad de base y de su repercusión sistémica en cada individuo.

El estudio de todo enfermo con una concentración sérica de uratos elevada debe ocuparse de los siguientes aspectos:

a) diagnóstico fisiopatológico: sobreproducción y/o infraexcreción renal de ácido úrico; b) daño tisular; c) patologías asociadas, y d) tratamiento.

**T. Sancho Bueso, I. Bernardino de la Serna y J. García Puig**  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital La Paz. Universidad Autónoma.  
Madrid.

En la práctica clínica nos encontramos con frecuencia ante enfermos con una alteración del metabolismo del ácido úrico. En la mayoría de los casos se trata de una hiperuricemia. Ante esta situación los médicos nos planteamos una serie de interrogantes: a) ¿por qué tiene nuestro paciente una hiperuricemia?; b) ¿qué exploraciones complementarias debo efectuar?, y c) ¿tengo que prescribir un tratamiento para descender la concentración de uratos en suero?

En esta revisión pretendemos ofrecer una actualización práctica y un protocolo sencillo para diagnosticar y tratar correctamente las condiciones que con más frecuencia se asocian a hiperuricemia.

### Definición de hiperuricemia

El ácido úrico es un ácido débil con un pka de 5,75 cuyo grado de ionización depende del pH. A pH 5,75 la mitad del ácido úrico se encuentra en forma ionizada (urato, generalmente unido a sodio: urato monosódico) y la mitad se encuentra en forma no ionizada (ácido úrico). A pH 7,40 el 98% del ácido úrico está ionizado como urato. La solubilidad del urato en el suero depende esencialmente de su concentración, pH y temperatura. A pH 7,40 y a 37° C la máxima concentración a la que puede estar disuelto el urato en el suero es de 7 mg/dl (417  $\mu$ mol por el método de la uricasa). Cuando la concentración sérica de uratos supera este límite se produce precipitación tisular de urato monosódico en forma de cristales.

La concentración sérica de urato no es constante a lo largo de la vida. La uricemia media de los niños es de 3-4 mg/dl. En el hombre la pubertad se asocia a un incremento de la uricemia de 1-2 mg/dl. Por el contrario, la pubertad en las mujeres no promueve un aumento de la uricemia y la concentración de uratos en las mujeres en edad fértil es sustancialmente inferior a la de los hombres de similar edad. La menopausia se asocia a un aumento de la uricemia próxima a 1 mg/dl. Estas variaciones justifican que la hiperuricemia tenga una definición diferente en hombres y mujeres. Se considera hiperuricemia cuando la concentración sérica de uratos, determinada por un método específico como el de la uricasa, es mayor de 7 mg/dl en hombres y superior a 6 mg/dl en mujeres.

La hiperuricemia puede dar lugar o no a patología clínica, esencialmente articular y renal. En función de que

produzca o no manifestaciones clínicas, la hiperuricemia se clasifica en sintomática o asintomática.

Hiperuricemia no es lo mismo que gota. Sólo una minoría de individuos hiperuricémicos desarrollan gota. Sin embargo, prácticamente todos los enfermos con gota presentan hiperuricemia en algún momento de la evolución de su enfermedad.

La gota puede definirse como una alteración del metabolismo de las purinas que se caracteriza por episodios recurrentes de artritis aguda y/o depósitos hísticos de urato monosódico monohidratado (tofos), con predilección por los tejidos articulares y periarticulares.

## Epidemiología

La prevalencia de hiperuricemia es muy elevada. En un estudio epidemiológico nacional que incluyó a más de 13.000 hombres entre 18 y 70 años un 7% tenía una concentración sérica de uratos igual o superior a 7 mg/dl. Entre los pacientes hospitalizados, aproximadamente un 15% presenta hiperuricemia. En niños prepuberales y en mujeres premenopáusicas la hiperuricemia es excepcional; cuando se diagnostica hiperuricemia en niños o en mujeres en edad fértil debemos sospechar un defecto enzimático de la síntesis del ácido úrico.

La incidencia de gota tiene una relación directa con la uricemia. Así, la incidencia de gota es del 0,1% cuando la concentración sérica de uratos es menor de 7 mg/dl. La incidencia aumenta al 0,5% para uricemias entre 7 y 8,9 mg/dl y es próxima al 5% si la uricemia es superior a 9 mg/dl. En personas con una concentración sérica de uratos mayor de 9 mg/dl la incidencia acumulada de gota llega a ser del 22% a los cinco años.

## Etiología

La hiperuricemia es una condición indispensable para que se produzca gota. Por tanto, las enfermedades o condiciones capaces de elevar la concentración sérica de uratos pueden producir gota. La hiperuricemia y la gota se pueden clasificar desde el punto de vista fisiopatológico en *primarias* y *secundarias* (tabla 1).

1) *Primarias*. Se refiere a las enfermedades de carácter genético o cuando no se identifica una causa que explique el aumento de la concentración sérica de uratos. Esto ocurre en más del 90% de los casos.

2) *Secundarias*. La alteración del metabolismo de las purinas se produce en el contexto de otra entidad clínica capaz de explicar la hiperuricemia. Entre éstas destacan las enfermedades hematológicas y neoplásicas, la psoriasis, sobreingestión de purinas, situaciones que promueven un aumento del catabolismo o disminución de la síntesis de ATP y la administración de fármacos como salicilatos en dosis bajas o citostáticos.

TABLA 1  
Clasificación fisiopatológica de la hiperuricemia y de la gota

### Primaria (más del 90%)

Sobreproducción de ácido úrico (<5%)  
«Infraexcreción relativa» de ácido úrico (>95%)

### Secundaria (menos del 10%)

#### Síntesis excesiva de ácido úrico

Sobreactividad de fosforribosilpirofosfato sintetasa  
Deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa  
Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Von Gierke)  
Enfermedades hematológicas y neoplásicas  
Psoriasis  
Sobreingestión de purinas  
Condiciones que promueven aumento del catabolismo o disminución de la síntesis de ATP (alcoholismo, convulsiones, ejercicio físico intenso, hipoxia tisular, glucogenosis)  
Fructosa, etanol, citostáticos, vitamina B<sub>12</sub>

#### Síntesis normal de ácido úrico

Insuficiencia renal u otras enfermedades renales  
Endocrinopatías (hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Bartter)  
Contracción del volumen extracelular  
Situaciones que cursan con acidosis  
Intoxicación por plomo  
Fármacos: diuréticos, laxantes, salicilatos (dosis bajas), pirazinamida

## Fisiopatología

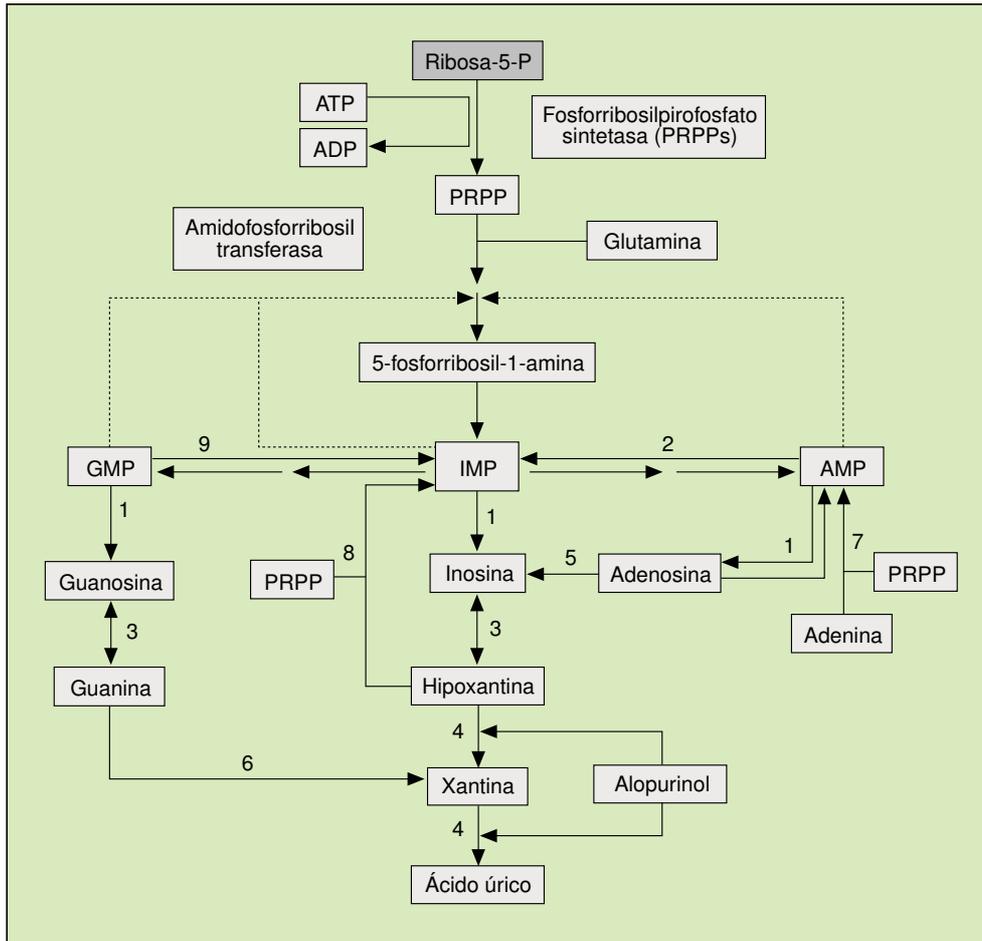
El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el hombre. Aproximadamente dos tercios del ácido úrico sintetizado cada día se elimina con la orina (≈ 400-700 mg/dl/24 h = 238-416 mmol/24 h). El urato restante es eliminado con distintas secreciones a la luz intestinal, donde las bacterias intestinales degradan el ácido úrico a alantoína y CO<sub>2</sub>.

El ácido úrico es el último catabolito de los nucleótidos purínicos (fig. 1). Los nucleótidos purínicos se sintetizan mediante dos vías metabólicas: síntesis de purinas *de novo* y reutilización de bases purínicas.

Los dos trastornos fisiopatológicos capaces de ocasionar hiperuricemia son el aumento de la síntesis de ácido úrico y la disminución de la excreción renal del mismo.

### Aumento de la síntesis de ácido úrico (tabla 2)

El incremento de la síntesis de ácido úrico condiciona un aumento del contenido corporal de urato, hiperuricemia y en muchos pacientes aumento de la excreción renal de ácido úrico. Menos del 5% de los enfermos con gota presentan como trastorno fisiopatológico subyacente un aumento de la producción de uratos.



**Fig. 1. Síntesis *de novo* y degradación de nucleótidos purínicos.** Las enzimas implicadas son: 1) 5'-nucleotidasa; 2) AMP-deaminasa; 3) purín-nucleósido-fosforilasa; 4) xantina oxidasa; 5) adenosina deaminasa; 6) guanina deaminasa; 7) adenina fosforri-bosil transferasa; 8) hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa; 9) GMP-reductasa. PRPP: 5-fosforribosil-1-pirofosfato; GMP: guanosina monofosfato; IMP: inosina monofosfato; AMP: adenosina monofosfato. Las líneas de puntos indican el efecto inhibitorio que ejercen los nucleótidos purínicos sobre la síntesis *de novo*.

Entre las causas primarias de hiperuricemia se encuentran dos defectos enzimáticos cuyo gen se localiza en el brazo largo del cromosoma X y, por tanto, poseen una base hereditaria ligada al cromosoma X.

**TABLA 2**  
**Causas de sobreproducción de ácido úrico**

<p><b>Hiperuricemia o gota primaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobreactividad de fosforribosilpirofosfato sintetasa</li> <li>Deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa                         <ul style="list-style-type: none"> <li>Total (síndrome de Lesch-Nyhan)</li> <li>Parcial (síndrome de Kelley-Seegmiller)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Hiperuricemia o gota secundaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de la degradación de ATP                         <ul style="list-style-type: none"> <li>Glucogenosis (tipos I, III, V y VII)</li> <li>Alcohol</li> <li>Hipoxia hística</li> <li>Miopatías metabólicas y ejercicio</li> </ul> </li> <li>Aumento del catabolismo de ácidos nucleicos                         <ul style="list-style-type: none"> <li>Sobreingestión de purinas</li> <li>Enfermedades hematológicas</li> <li>Neoplasias</li> <li>Psoriasis</li> </ul> </li> </ul>
---

La hiperuricemia secundaria por sobreproducción de uratos puede ser consecuencia de un aumento del catabolismo de las purinas o de la degradación de ATP:

1) En ciertas glucogenosis, catabolismo del alcohol, ejercicio, miopatías metabólicas e hipoxia hística (insuficiencia cardíaca, respiratoria, shock) se produce un incremento del catabolismo del ATP que da lugar a la formación de AMP. Parte del AMP formado puede entrar en la vía degradativa de los nucleótidos purínicos, ocasionando aumento de la síntesis de ácido úrico (fig. 1). La ingesta de cerveza eleva los índices de uricemia más aún que otras bebidas alcohólicas por su alto contenido en guanosina.

2) En la mayoría de los pacientes con hiperuricemia por aumento de la síntesis del ácido úrico la anomalía subyacente es un aumento del catabolismo de las purinas. Esto ocurre en enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, mieloma múltiple u otros tumores. También ocasionan un aumento de la producción y excreción de ácido úrico las anemias hemolíticas, anemia perniciosa, hemoglobinopatías, policitemia vera y psoriasis extensa, así como la destrucción de gran cantidad de células durante el tratamiento quimioterápico.

TABLA 3  
Causas de infraexcreción renal de ácido úrico

<p><b>Hiperuricemia o gota primaria</b></p> <p>Gota idiopática Nefropatía familiar con hiperuricemia o gota</p> <p><b>Hiperuricemia o gota secundaria</b></p> <p>Disminución del urato filtrado: insuficiencia renal crónica Aumento de la reabsorción tubular</p> <p>Deshidratación Diabetes insípida Diuréticos</p> <p>Disminución de la secreción tubular</p> <p>Ayuno Cetoacidosis diabética Etilismo Toxemia del embarazo Pirazinamida Salicilatos</p> <p>Nefropatía por plomo</p>
---

**Disminución de la excreción renal de ácido úrico (tabla 3)**

Este mecanismo es responsable al menos del 90% de las hiperuricemias. La excreción renal de ácido úrico es compleja (fig. 2). El urato circulante es filtrado por el glomérulo renal. En el primer segmento del túbulo renal el urato filtrado se reabsorbe casi en su totalidad (98%-100%). Posteriormente el urato es secretado a la luz tubular y antes de abandonar la nefrona experimenta una última reabsorción tubular (reabsorción postsecretora). La excreción final de ácido úrico viene a ser de

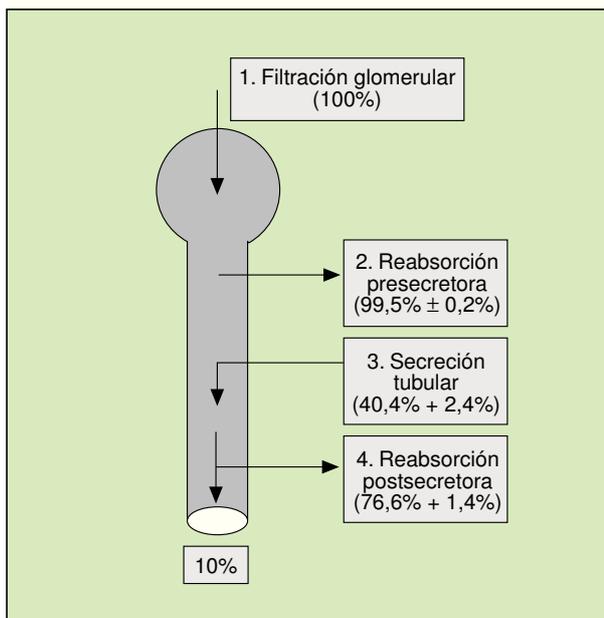


Fig. 2. Excreción renal de ácido úrico. Adaptado de Puig JG, et al. Nephron 1983; 35:183-186.

- 1) La prevalencia de hiperuricemia en España es del 7%
- 2) La hiperuricemia puede deberse a una síntesis excesiva de ácido úrico o bien a una infraexcreción renal relativa de ácido úrico
- 3) La precipitación del urato suscita una reacción inflamatoria, a veces explosiva, con liberación de múltiples mediadores que ocasionan la gota
- 4) El ácido úrico puede afectar al riñón mediante su precipitación en los túbulos renales (nefropatía por ácido úrico) y ocasionando litiasis renal
- 5) La gota es una enfermedad sistémica que suele asociarse a otras patologías con importante riesgo cardiovascular
- 6) La colchicina NO debe administrarse «cada hora hasta que presente diarrea»
- 7) La hiperuricemia asintomática NO debe tratarse si la concentración sérica de uratos es inferior a 10 mg/dl

un 10% de la carga filtrada. Este mecanismo de secreción se realiza mediante un transporte activo y es compartido por otros ácidos orgánicos.

La mayoría de los enfermos con gota presentan una infraexcreción relativa de ácido úrico, esto es, eliminan una cuantía de ácido úrico muy reducida para su elevada uricemia. Nosotros hemos documentado que:

- 1) La infraexcreción renal de ácido úrico en la mayoría de los pacientes con gota se debe a una disminución de la secreción tubular de uratos.
- 2) Esta reducida eliminación renal de ácido úrico se acompaña de una infraexcreción de hipoxantina y de xantina.

El síndrome «nefropatía familiar asociada a hiperuricemia» es expresión de la infraexcreción renal de ácido úrico. Se hereda con carácter autosómico dominante y cursa con hiperuricemia o gota, insuficiencia renal progresiva, hipertensión arterial y riñones de pequeño tamaño. Entre las causas secundarias de hiperuricemia por disminución de la excreción de ácido úrico hay que destacar la insuficiencia renal. En estos pacientes la hiperuricemia se debe a un déficit de filtración glomerular, pero la incidencia de gota es escasa, porque aumenta la excreción intestinal de uratos de forma que aun en ausencia de un filtrado glomerular eficaz la uricemia no supera los 8-10 mg/dl.

La contracción del volumen extracelular (deshidratación, diabetes insípida, diuréticos) condiciona hiperuricemia por disminución del urato filtrado y/o aumento de la reabsorción tubular.

La competición con el ácido úrico para la excreción renal de otros ácidos orgánicos explica la hiperuricemia

asociada a la cetoacidosis diabética, alcohólica o a estados de ayuno.

Entre los fármacos el uso de diuréticos es una causa frecuente de hiperuricemia. A través de la depleción de volumen dan lugar a una disminución de la filtración glomerular, a un aumento de la reabsorción tubular y posiblemente a una reducción de la secreción tubular. Otros fármacos como el ácido acetilsalicílico en dosis bajas (en dosis altas es uricosúrico), el ácido nicotínico, el etambutol, la ciclosporina y la pirazinamida interfieren en la excreción renal de ácido úrico.

La intoxicación crónica por plomo es causa de retención renal de urato y se asocia a hiperuricemia y a la llamada «gota saturnina».

De probable origen renal es la hiperuricemia que acompaña al hipotiroidismo, al hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo y al pseudohipoparatiroidismo.

## Patogenia

Los cristales de urato monosódico resultan de la precipitación del ácido úrico por hallarse a una concentración supersaturada. La formación y depósito de estos cristales es un proceso lento que en la mayoría de los casos requiere años. Este proceso se potencia con la edad, el daño articular, la disminución de la temperatura intraarticular, los cambios en el pH, la presencia de proteoglicanos y la reabsorción del líquido sinovial en cuantía superior a la reabsorción del urato.

El depósito de cristales en los tejidos puede ser asintomático, pero eventualmente este depósito ocasiona una inflamación local. En la artritis gotosa aguda las modificaciones bruscas de la uricemia y los traumatismos son dos factores precipitantes reconocidos. Los cristales de urato libre en el espacio articular promueven la síntesis y liberación de diversos mediadores inflamatorios (factores quimiotácticos) que se originan a partir de proteínas séricas (C5a, bradiquinina, calicreína), fagocitos, células sinoviales y otras células (por ejemplo, metabolitos del ácido araquidónico, proteasas lisosomales, interleucina-1 [IL-1], IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ]). Los factores quimiotácticos y la activación endotelial mediada por la IL-1 y TNF $\alpha$  determinan la migración de los neutrófilos hacia el foco inflamatorio. Los neutrófilos que acuden al espacio intraarticular, al entrar en contacto con los cristales de urato promueven una mayor liberación de factores quimiotácticos. Estos hechos condicionan nuevas migraciones y activación de neutrófilos, lo que perpetúa la inflamación gotosa aguda, que de otro modo se agotaría dada la limitada vida funcional de los neutrófilos normales (días). A partir del foco inflamatorio pueden aparecer en la circulación general IL-1, IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$ , que podrían ser responsables de las manifestaciones sistémicas eventualmente acompañantes del ataque agudo

de gota (por ejemplo, fiebre, leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda). La figura 3 resume la secuencia patogénica propuesta para explicar el proceso inflamatorio sinovial inducido por la precipitación de cristales intraarticulares.

El reiterado depósito de cristales de urato monosódico da lugar a los tofos. El tofo contiene depósitos multicéntricos de cristales de urato en una matriz intercristalina. Alrededor se disponen células gigantes y mononucleares. La liberación de IL-1 estimula los fibroblastos, células sinoviales, condrocitos y posiblemente a los osteoclastos que liberan colagenasa, PGE<sub>2</sub>, proteasas y otros mediadores. Estas sustancias promueven la destrucción del cartílago articular y la reabsorción ósea que caracteriza a la gota tofácea.

## Clínica

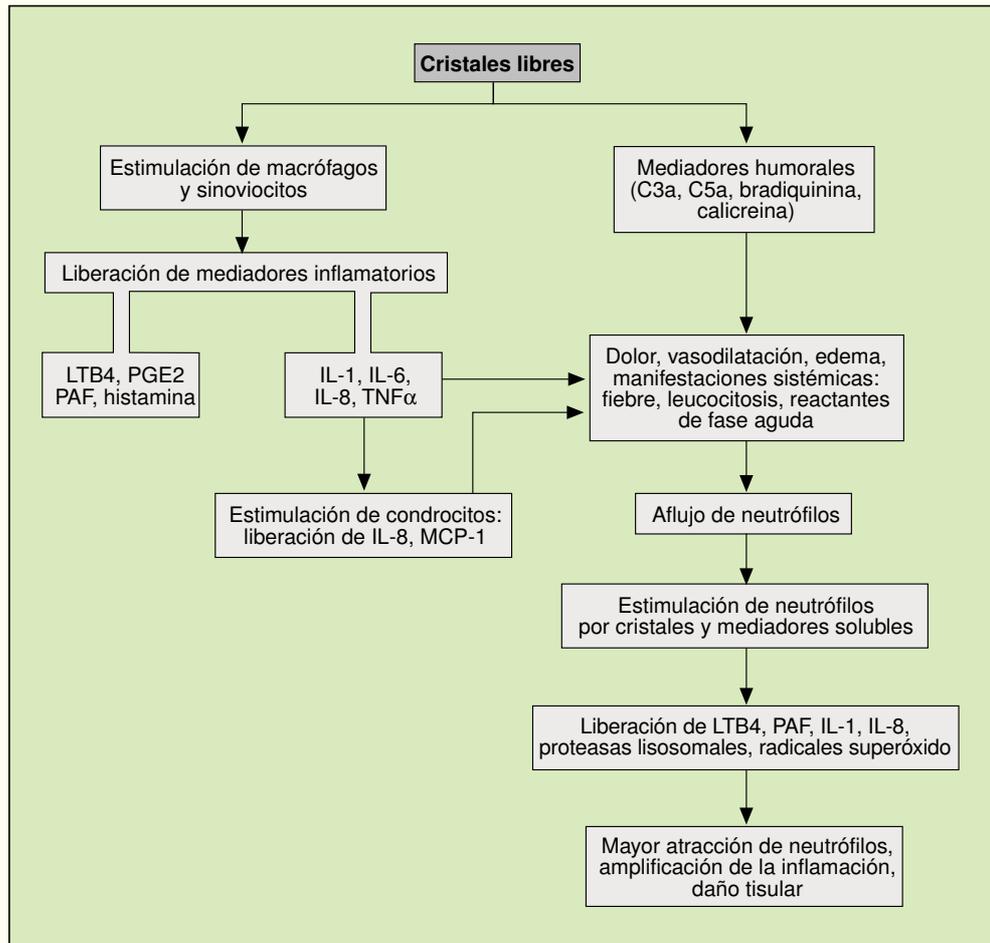
Las manifestaciones clínicas de la gota son el resultado de la precipitación del ácido úrico en los tejidos o líquidos corporales ocasionando: a) inflamación, generalmente articular, aunque puede localizarse también en otras estructuras sinoviales como tendones o bursas de deslizamiento tendinoso, y b) cúmulos clínicamente detectables de estos cristales (tofos). En relación directa con la gota o con el aumento de la excreción de ácido úrico también puede afectarse el riñón. La historia natural de la gota puede esquematizarse en cuatro etapas: hiperuricemia asintomática, artritis gotosa aguda, gota intercrítica y gota tofácea crónica.

### Hiperuricemia asintomática

En esta fase la concentración sérica de uratos está incrementada, pero no existen síntomas articulares, tofos o urolitiasis. Sólo un 5% de los individuos hiperuricémicos llegan a padecer gota, aunque este porcentaje se incrementa en función de la concentración sérica de uratos.

### Artritis gotosa aguda

La inflamación de una o varias articulaciones constituye la manifestación clínica habitual de la gota. Se caracteriza por dolor muy intenso y aparición de signos inflamatorios en la articulación afectada. Puede instaurarse en horas o tener un comienzo insidioso, de unos días de duración. El dolor más agudo suele ser nocturno, cuando la temperatura articular es menor y en consecuencia menor la solubilidad del urato. En la fase aguda el paciente no puede soportar el más leve contacto con la piel que cubre la articulación inflamada, la piel suele hallarse caliente y eritematosa. A veces pueden identificarse factores desencadenantes de la artritis aguda: ingestión de bebidas alcohólicas, sobre todo cerveza, alimentos ricos en purinas, ejercicio físico intenso, traumatismos locales o administración de fármacos



**Fig. 3. Secuencia patogénica del proceso inflamatorio sinovial inducido por la precipitación de cristales intraarticulares.**  
 IL: interleucina;  
 LTB4: leucotrieno B4;  
 PAF: factor activador de las plaquetas;  
 PGE<sub>2</sub>: prostaglandina E<sub>2</sub>;  
 MCP-1: proteína quimiotáctica de los monocitos; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.  
 Adaptada de Terkeltaub.

que pueden producir notables oscilaciones de la uricemia (alopurinol, diuréticos, uricosúricos). La presentación más común de la gota es como monoartritis de la primera articulación metatarsfalángica: «podagra» (fig. 4). Este comienzo se produce en aproximadamente el 75% de los pacientes. En algunos pacientes la gota puede tener comienzo oligoarticular o incluso poliarticular. Otras articulaciones afectadas son el tarso, tobillo y rodilla. Las articulaciones de manos, codos y hombros suelen afectarse en pacientes con episodios de artritis gotosa recidivante. La gota incide con mayor frecuencia en articulaciones dañadas. Así se han descrito casos de gota sobre nódulos de Heberden. Durante el episodio de artritis aguda puede haber fiebre, leucocitosis y aumento de los reactantes de fase aguda. La artritis aguda tiende a resolverse de forma espontánea en una a dos semanas. La piel adquiere un color violáceo y tiende a descamarse. Durante la fase de resolución la artritis puede recidivar en la misma o en otra articulación.

**Gota intercrítica**

Se denomina así a la enfermedad gotosa asintomática. La mayoría de los pacientes sufren un segundo episodio

de artritis entre los 6 y 24 meses siguientes al primer episodio. En las fases intercríticas de la gota, el diagnóstico no puede establecerse de forma concluyente, a



**Fig. 4. Podagra: monoartritis de la primera articulación metatarsfalángica del pie. Se aprecia el enrojecimiento de la piel que recubre la articulación (flecha).**



Fig. 5. Cristales de urato monosódico intraarticulares observados al microscopio de luz polarizada.

menos que se demuestre la presencia de cristales de urato en articulaciones asintomáticas (fig. 5).

### Gota tofácea crónica

Los tofos son agregados macroscópicos de cristales de urato monosódico (fig. 6) Aparecen tras una evolución prolongada de la enfermedad y crecen lentamente por aposición de nuevos cristales. El tratamiento hipouricemiante adecuado puede reducir el tamaño de los tofos hasta desaparecer (fig. 6).

Los tofos suelen localizarse en pies, manos, en la superficie de extensión de los codos, a lo largo de algunos tendones como el aquileo, en zonas próximas a la rodilla. Una localización frecuente es el borde externo del pabellón auricular. Los tofos suscitan una respuesta inflamatoria persistente que al cabo de los años puede ocasionar destrucción articular, deformidades y limitación de la movilidad. Los tofos superficiales pueden fistulizarse, con salida de un material blanquecino compuesto por cristales de urato. La gota tofácea no debe considerarse como una forma clínica peculiar de la enfermedad; indica un diagnóstico tardío o un tratamiento incorrecto.

La afectación gotosa en la mujer presenta una serie de particularidades. En una revisión realizada por nuestro grupo de 37 mujeres con gota observamos que el 85% de los casos se diagnosticaron después de la menopausia; en más del 50% se asociaba con osteoartritis, hipertensión arterial, insuficiencia renal y uso de diuréticos; tenían una mayor uricemia media y una menor uricuria media en comparación con un grupo de varones gotosos.

### Afectación renal

Después de la artritis, la afectación renal es la complicación más frecuente de la hiperuricemia y de la gota. Los enfermos con gota e insuficiencia renal poseen un contenido corporal de plomo elevado. El plomo puede producir hiperuricemia, gota e insuficiencia renal, pero desconocemos el verdadero protagonismo del plomo en la patogenia de la insuficiencia renal asociada a la gota. Los tres tipos de nefropatía asociada al aumento de la concentración sérica de uratos son: nefropatía por uratos, nefropatía por ácido úrico y litiasis de ácido úrico (tabla 4).

*Nefropatía por uratos.* También denominada nefropatía gotosa se produciría por el depósito de urato en el intersticio renal. Mediante diversos estudios evolutivos en pacientes con gota se han obtenido ciertas conclusiones que ponen en tela de juicio esta entidad (tabla 4).

*Nefropatía por ácido úrico.* Es la consecuencia de la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales y puede cursar como un fracaso renal agudo. Se debe a un aporte masivo de ácido úrico al riñón y se asocia a leucemias o tumores, sobre todo por la destrucción celular masiva provocada por el tratamiento, tras ejercicio excesivo, convulsiones o rabdomiolisis.

*Litiasis renal.* La litiasis de ácido úrico se presenta en aproximadamente un 10% de todos los enfermos litiasícos. La prevalencia de litiasis en pacientes con gota oscila entre el 20%-40% y en un tercio de los enfermos los cálculos son de oxalato cálcico. En estos casos se postula que la precipitación inicial de cristales de ácido úrico podría servir de centro de nucleación para otro tipo de cristales. El aumento de excreción de ácido úrico en la orina es el factor que influye más directamente en la aparición de litiasis. El 50% de los individuos con una uricosuria superior a 1.100 mg/24 h (6.740  $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ ) sufren esta complicación. También existe correlación con el nivel de uricemia, así aproximadamente el 50% de los pacientes con uricemia  $\geq 13\text{ mg/dl}$  (765  $\mu\text{mol/l}$ ) también presentan cálculos urinarios.

### Asociaciones clínicas

La enfermedad gotosa suele asociarse a obesidad, hipertrigliceridemia, hipertensión, diabetes y arterioesclerosis. Estas asociaciones no parecen tener relación con la hiperuricemia, pero sí con la obesidad. Recientemente se ha asociado la hiperuricemia al síndrome X de resistencia insulínica, lo cual podría explicar estas asociaciones. Aunque la hipertensión arterial también se relaciona con la obesidad, la asociación entre hipertensión e hiperuricemia puede deberse a disminución del flujo renal. Se ha sugerido que en la hipertensión esencial el aumento de la uricemia puede ser un indicador de lesión vascular renal.



**Fig. 6.** Tofos en mano izquierda de un paciente con gota y su resolución al cabo de tres años de tratamiento con alopurinol y colchicina profiláctica. A: Gran depósito de uratos sobre las articulaciones metacarpofalángicas del dedo índice (flecha) y del dedo medio. Se aprecia un tofo de menor tamaño sobre la articulación interfalángica del dedo medio (punta de flecha). B: Radiografía de la mano izquierda. Se observa el depósito toféceo (flecha) y dos lesiones en «sacabocados» en la cabeza proximal de la primera falange del dedo índice (puntas de flecha). C: Mano del mismo paciente después de seguir durante tres años tratamiento con alopurinol (600 mg/día) y colchicina profiláctica (0,5 mg cada 12 horas). D: Radiografía de la misma mano que muestra la resolución del depósito toféceo, si bien persisten las lesiones óseas (geodas) en la base de la primera falange del dedo índice (punta de flecha).

TABLA 4  
Afectación renal en la gota

<p><b>Nefropatía asociada a la gota</b></p> <p>Nefropatía por uratos Nefropatía por ácido úrico («fracaso renal agudo») Nefrolitiasis por ácido úrico</p> <p><b>En relación a la nefropatía por uratos</b></p> <p>La aparición de insuficiencia renal es una complicación infrecuente de la gota (<math>\approx 2\%</math> al cabo de ocho años) La hiperuricemia <i>per se</i> no tiene un efecto deletéreo sobre la función renal El tratamiento hipouricemiante no protege al riñón del deterioro funcional asociado a la edad La aparición de insuficiencia renal en un paciente con gota debe relacionarse con otras patologías (hipertensión arterial, diabetes mellitus, arterioesclerosis, etc.)</p>
--

## Diagnóstico

Un episodio de podagra o de monoartritis aguda en un paciente hiperuricémico suele preceder al diagnóstico de gota. Para confirmarlo es necesario el estudio del líquido sinovial o de los tofos, si los hubiera. La demostración en éstos de cristales con forma de aguja y birrefringencia negativa (microscopía de luz polarizada) (fig. 5) puede documentarse hasta en el 95% de los episodios de artritis gotosa y resulta patognomónico (tabla 5). La inflamación aguda del primer dedo del pie atribuible a gota deberá diferenciarse de la artritis séptica, traumá-

TABLA 5  
Criterios diagnósticos de la gota

<p><b>Criterios mayores</b></p> <p>Cristales de urato monosódico monohidratado en el líquido sinovial durante un episodio de artritis aguda Cristales de urato monosódico monohidratado subcutáneo (tofos)</p> <p><b>Criterios menores</b></p> <p>Artritis máxima en 24 horas Dos o más episodios de artritis aguda Episodio de monoartritis aguda Enrojecimiento articular Dolor o inflamación de la primera metatarsofalángica Monoartritis de la primera metatarsofalángica Monoartritis del tarso Sospecha de tofo («tumoración» de composición desconocida) Hiperuricemia Inflamación radiológica asimétrica de una articulación Quistes radiológicos subcondrales sin erosiones Líquido sinovial estéril durante el episodio de artritis aguda</p> <p><i>Diagnóstico de gota: un criterio mayor y dos menores</i></p>
---

Adaptada de Wallace SL, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20:895-900.

tica, reumatoide, psoriásica, sarcoidosis, artritis por cristales de pirofosfato cálcico dihidratado, enfermedad de Reiter y artrosis con inflamación secundaria. Cuando la gota afecta a la rodilla deberá diferenciarse de la fiebre reumática, hemartrosis, espondilitis anquilopoyética y artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal. Establecido el diagnóstico de gota deberá investigarse si el depósito de uratos obedece a una causa primaria o secundaria. Para ello es conveniente realizar una clasificación fisiopatológica de la hiperuricemia valorando la excreción renal de ácido úrico en 24 horas. Si en un adulto hiperuricémico la eliminación renal de ácido úrico es  $< 700$  mg/24 h tras seguir durante cinco días una dieta pobre en purinas, el aumento de la concentración sérica de uratos debe atribuirse a una infraexcreción relativa de ácido úrico. Si la uricosuria es  $> 700$  mg/24 h la hiperuricemia puede deberse a una síntesis excesiva de ácido úrico. En tales pacientes deben investigarse las actividades enzimáticas de hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) y fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP).

La hiperuricemia es una condición exigitiva para la formación de cristales de urato monosódico. Pero no toda hiperuricemia, afortunadamente, da lugar a manifestaciones clínicas. Hasta un 7% de los varones adultos sanos tienen niveles de ácido úrico sérico superiores a 7 mg/dl. Cuando no hay artritis ni litiasis renal asociada esta hiperuricemia se denomina asintomática. En ocasiones se desarrollan ataques de gota con uricemias normales por la presencia de unos niveles corporales totales de uratos elevados como consecuencia de hiperuricemias previas u oscilantes.

Los episodios de artritis se acompañan de una explosión de reactantes de fase aguda manifestada por elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva y otros. La afectación poliarticular o de articulaciones grandes puede producir también leucocitosis. El líquido sinovial es turbio, de naturaleza inflamatoria y posee entre 2.000 y 50.000 células/mm<sup>3</sup>.

El estudio de las articulaciones afectadas puede contribuir al diagnóstico de gota. La evolución radiológica de la gota puede esquematizarse en tres fases (tabla 6).

## Tratamiento

Los objetivos terapéuticos de la enfermedad gotosa son: resolver el episodio de artritis aguda lo antes posible, prevenir la aparición de nuevos episodios, mejorar las lesiones resultantes del depósito de uratos en los tejidos o de ácido úrico en el sistema excretor renal y actuar sobre posibles patologías asociadas.

Durante el episodio de artritis aguda deberá recomendarse reposo absoluto, calor local y una dieta isocalórica reducida en purinas. No se deben prescribir fármacos hipouricemiantes que al modificar bruscamente la con-

**TABLA 6**  
**Características radiológicas de la gota. Estadios y características**

<b>Precoz (5-10 años)</b>
Inflamación de partes blandas
Irregularidad de la cortical ósea
<b>Intermedio (más de 10 años)</b>
Calcificaciones periarticulares
Erosiones intracorticales (reversibles con tratamiento hipouricemiante)
Erosiones subcorticales («lesiones en sacabocados») (fig. 6)
Microfracturas subcondrales
Disminución del espacio interarticular (irreversible)
<b>Tardío (10-20 años)</b>
Calcificaciones de tejidos blandos
Tofos paraarticulares
Geodas con bordes escleróticos
Cambios degenerativos
Subluxaciones y anquilosis

Adaptada de Bloch C, et al. A radiologic reevaluation of gout: a study of 2,000 patients. *Am J Roentgenol* 1980; 134:781-787.

centración sérica de uratos pueden favorecer el depósito intraarticular de cristales de urato procedentes de lugares quiescentes. A excepción del ácido acetilsalicílico, la mayoría de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la colchicina no modifican sustancialmente la uricemia. Por el contrario, los uricosúricos y el alopurinol carecen de propiedades antiinflamatorias.

### Tratamiento de la inflamación articular

No se ha establecido una pauta terapéutica sometida al método científico. En el episodio agudo nosotros prescribimos colchicina en dosis moderadas: 0,5-1,0 mg cada 8 horas. Dosis mayores producen con frecuencia efectos secundarios: náuseas, vómitos o diarrea, que en ocasiones producen mayores molestias que el ataque de gota. Para mitigar la inflamación aguda otros autores utilizan AINE, cuya potencia antiinflamatoria podría ser superior a la de la colchicina. La respuesta es tanto más rápida cuanto más precoz es el tratamiento. Éste debe iniciarse con las dosis máximas recomendadas del AINE elegido (tabla 7), tras lo cual suele observarse una mejoría clínica evidente en las primeras 24-48 horas. Tras este tiempo disminuimos la dosis de AINE, hasta suspender el tratamiento antiinflamatorio, pero recomendando siempre dosis bajas de colchicina. La asociación de un ataque de gota con una hemorragia digestiva o con cualquier afección que impida el uso de AINE o colchicina por vía oral constituye una situación especial. Cuando se tiene certeza diagnóstica y no existe un proceso séptico concomitante puede ser útil la inyección intraarticular de glucocorticoides.

**TABLA 7**  
**Dosis de antiinflamatorios no esteroideos recomendados para el ataque agudo de gota**

FÁRMACO	DOSIS INICIAL (mg/día)	DOSIS DE MANTENIMIENTO (mg/d)
Indometacina	150	75
Naproxeno	1.500	1.000
Diclofenaco	200	100
Sulindaco	600	400
Flurbiprofeno	300	200
Piroxicam	40	30

### Profilaxis de los ataques agudos

Una vez superado el episodio agudo y para prevenir recurrencias se aconseja la administración de colchicina profiláctica (0,5 mg cada 12-24 h). Actúa disminuyendo la inflamación subclínica producida por los cristales de urato en las articulaciones asintomáticas. Debe mantenerse hasta que el paciente tenga una uricemia normal y estable durante al menos seis o doce meses, y al menos durante doce meses tras la desaparición de tofos visibles. Los alimentos pobres en purinas son recomendados a los enfermos con gota, pero su efecto hipouricemiante es muy limitado (0,6-2 mg/dl). La eficacia del tratamiento hipouricemiante ha restado importancia a las medidas dietéticas. Sin embargo, otras medidas relacionadas con el estilo de vida siguen teniendo plena vigencia (tabla 8).

### Reducción de la uricemia

El tratamiento hipouricemiante sólo debe instaurarse entre dos y cuatro semanas tras el episodio de artritis

**TABLA 8**  
**Recomendaciones para los pacientes con hiperuricemia o gota**

Si tiene obesidad o sobrepeso debe procurar disminuir su peso de forma gradual (0,5 a 1 kg cada semana) hasta alcanzar su peso ideal
Evitar alimentos ricos en purinas: vísceras animales, embutidos, conservas, anchoas, sardinas, extractos de carne. Evitar las bebidas alcohólicas, y de forma particular la cerveza
Moderar los alimentos con grasa de origen animal
Reducir los alimentos con azúcares simples y aumentar los alimentos con carbohidratos complejos (por ejemplo, cereales)
Consumir alrededor de 2 litros de bebidas no alcohólicas cada día (preferentemente agua)
Realizar ejercicio físico moderado de forma regular
Si tiene fiebre o dolor de cabeza procure evitar medicamentos que contengan ácido acetilsalicílico (aspirina). Es preferible que en estas situaciones tome medicamentos compuestos por paracetamol

aguda, de esta forma evitaremos movilizaciones bruscas del contenido corporal de uratos que pueden ocasionar episodios agudos.

El objetivo terapéutico debe consistir en mantener la uricemia por debajo de su límite de solubilidad en suero (7,0 mg/dl) para evitar la precipitación del urato. Este objetivo puede alcanzarse con fármacos que aumentan la excreción renal de ácido úrico (uricosúricos: probenecid, sulfinpirazona) o que inhiben la síntesis del ácido úrico (alopurinol).

#### Uricosúricos

Entre estos fármacos se encuentran la benzbromarona, la benciodarona, la sulfinpirazona y el probenecid. Reducen la uricemia al aumentar la excreción renal de ácido úrico. La dosis eficaz de probenecid suele ser de 1-2 g/24 h, la de sulfinpirazona 300-400 mg/24 h, la de benzbromarona 100-200 mg/día y la de benciodarona 100-200 mg/día. El tratamiento debe iniciarse con dosis reducidas que se irán incrementando cada una a cuatro semanas hasta alcanzar la uricemia deseada.

Los uricosúricos pueden ocasionar reacciones de hipersensibilidad, síntomas gastrointestinales o toxicidad medular. Debe recomendarse un control periódico de la diuresis para que ésta sea superior a 1.500 ml/24 h y alcalinizar la orina para favorecer la solubilidad del ácido úrico y evitar su precipitación en el sistema excretor renal. La eficacia de estos fármacos se reduce en pacientes con un filtrado glomerular inferior a 80 ml/min. Están contraindicados en pacientes con una excreción renal de ácido úrico superior a 700 mg/24 h, litiasis renal o tofos.

#### Alopurinol

Es un fármaco que se sintetizó en los años cincuenta para inhibir el catabolismo de la 6-mercaptopurina y aumentar su eficacia antineoplásica. Posteriormente se reconoció su capacidad para disminuir la concentración sérica de uratos. La disminución de la síntesis de ácido úrico que ocasiona el alopurinol puede explicarse por tres mecanismos: inhibición de la enzima xantina oxidasa, aumento de la reutilización de bases purínicas que inhiben la síntesis *de novo* de los nucleótidos purínicos y consumo de PRPP (fig. 1).

La vida media del alopurinol es de 2-3 h. Su metabolito activo, el oxipurinol, también es un potente inhibidor de la enzima xantina oxidasa y su vida media es de 18-30 h. Se administra por vía oral, nosotros incrementamos la dosis a razón de 50 mg/mes hasta alcanzar la dosis habitual de mantenimiento de 300 mg/24 h. Con esta dosis, la mayoría de los enfermos evidencian uricemias normales. De forma ocasional, y si el paciente tiene una superficie corporal superior a 2 m<sup>2</sup> pueden ser necesarias dosis de hasta 900 mg/día. La resistencia a la acción del alopurinol no se ha descrito de forma consistente. El alopurinol es el fármaco hipouricemiante de

TABLA 9  
Indicaciones del alopurinol

Hiperuricemia asociada a una excesiva producción de ácido úrico
Defectos enzimáticos: deficiencia de hipoxantina guanina fosforribosil transferasa
Sobreactividad de fosforribosilpirofosfato sintetasa
Nefropatía por ácido úrico
Nefrolitiasis de ácido úrico
Eliminación renal de ácido úrico superior a 700 mg/24 h/1,73 m <sup>2</sup>
Profilaxis de nefropatía por ácido úrico (citostáticos, convulsiones)
Intolerancia a los uricosúricos
Hiperuricemia sintomática con filtrado glomerular inferior a 80 ml/min

elección en pacientes con sobreproducción de ácido úrico, pero también está indicado en pacientes con gota por infraexcreción renal de ácido úrico. Está indicado en los pacientes con gota asociada a litiasis renal, en aquellos con una excreción urinaria de ácido úrico superior a 700 mg/dl y en los que presentan afectación renal de otro tipo o gota tofécea extensa (tabla 9).

Los posibles efectos secundarios del alopurinol son síntomas gastrointestinales, rash cutáneo, toxicidad medular, fiebre y un síndrome de hipersensibilidad caracterizado por una vasculitis con afectación cutánea severa, hepática y renal (tabla 10). Estos efectos secundarios se presentan en el 1%-2% de los enfermos con gota e inciden con mayor frecuencia en los pacientes con insuficiencia renal o tratados con tiazidas. La mortalidad por síndrome de hipersensibilidad oscila entre 16%-26%, pero puede prevenirse interrumpiendo la administración del fármaco cuando aparecen síntomas cutáneos. Ciertos enfermos con reacciones alérgicas al alopurinol han

TABLA 10  
Diagnóstico del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol

Cuando en un paciente se produzcan estas tres condiciones
1. Antecedente inequívoco de exposición al alopurinol
2. Cuadro clínico caracterizado por a) o b)
a) Al menos dos de los siguientes criterios mayores
Deterioro de la función renal
Alteración de la función hepática
Erupción cutánea tipo necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme o dermatitis difusa maculopapular o exfoliativa
b) Un criterio mayor y al menos uno de los criterios menores siguientes
Fiebre
Eosinofilia
Leucocitosis
3. Ausencia de otros fármacos que puedan inducir un cuadro clínico similar

podido ser nuevamente tratados con este fármaco tras seguir un tratamiento desensibilizante.

### Hiperuricemia asintomática

Ante un paciente con hiperuricemia asintomática se deben identificar los posibles factores determinantes de su hiperuricemia (secundaria o primaria), establecer un diagnóstico fisiopatológico (superproducción o infraexcreción renal de ácido úrico) y prescribir fármacos hipouricemiantes cuando: a) hayan fracasado otras medidas no farmacológicas; b) no sea posible sustituir el presunto fármaco hiperuricemiante, y c) se considere que el riesgo de artritis gotosa o de urolitiasis (generalmente, uricemia mayor de 10 mg/dl y/o uricuria superior a 1.000 mg/24 h) es superior a los inconvenientes de la administración de fármacos que disminuyen la concentración sérica de uratos.

### Bibliografía recomendada

- Emmerson Bryan T. Identification of the causes of persistent hyperuricemia. *Lancet* 1991; 337:1.461-1.463.
- García Puig J. Hiperuricemia asintomática: ¿primitiva?, ¿secundaria?, ¿cuándo tratar? *Med Clín* 1993; 100:101-103.
- García Puig J, Martín Gutiérrez JC, De Miguel Mendieta E, Mateos Antón F. Hiperuricemia y gota. *Medicine* 1997; 7 (58):2.641-2.650.
- García Puig J, Martín JC, Mateos F. Fisiopatología y tratamiento de la artritis gotosa aguda. *Rev Clín Esp* 1994; 194:59-65.
- García Puig J, Michán A, Jiménez M, et al. Female gout: clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med* 1991; 151:726-732.
- García Puig J, Miranda Carús ME. La gota. *Dolor & Inflamación* 1991; 4:65-76.
- Pascual E, Batlle E. Artritis por microcristales. *Medicine* 1992; 6 (19):879-889.
- Pascual Gómez E, Batlle Gualda E. Artritis por microcristales. En: Farreras, ed. *Medicina interna* (13.ª ed). Ediciones Harcourt Brace, 1998; 1.028-1.033.
- Terkeltaub RA. Gout and mechanisms of crystal-induced inflammation. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:510-516.
- Wortmann RL. Gota y otros trastornos del metabolismo de las purinas. En: Harrison, ed. *Principios de medicina interna* (14.ª ed). Ediciones Interamericana; 1998; 2.455-2.463.