

# Hiperuricemia y gota

**Eliseo Pascual Gómez.** Catedrático de Medicina (Reumatología) Universidad Miguel Hernández y Jefe de Sección de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante.

**Francisca Sivera Mascaró.** Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante.

## Introducción

La gota es una enfermedad debida al depósito de cristales de urato monosódico (UMS) en articulaciones y otros tejidos, frecuentemente periarticulares. Este depósito es consecuencia directa de la hiperuricemia, y es reversible, ya que cuando la uricemia se normaliza los cristales lentamente se disuelven y acaban por desaparecer<sup>(1-3)</sup>; por ello se ha considerado a la gota como una enfermedad curable<sup>(4)</sup>. El depósito de cristales es asintomático pero los cristales dentro de las articulaciones tienen capacidad de desencadenar episodios de inflamación, súbitos y frecuentemente intensos que son los ataques de gota. Además de los inconvenientes que representa para el paciente, los ataques alertan al médico sobre la existencia del depósito subyacente. La presencia de cristales en las articulaciones es persistente y si la hiperuricemia no se corrige su depósito continúa, de manera que con el paso del tiempo la carga total de cristales en cada articulación y en general va a más. Como consecuencia es habitual que en ausencia de tratamiento los ataques de gota se hagan más frecuentes e intensos, afecten a otras articulaciones y con mayor frecuencia se hagan oligo o poliarticulares. También con el tiempo pueden aparecer habitualmente en la vecindad de articulaciones unos nódulos palpables formados por depósitos de cristales de urato llamados "tofos". En un porcentaje importante de los pacientes la hiperuricemia causante de la gota es parte del síndrome metabólico, y la detección de hiperuricemia con o sin gota debe alertar sobre su posible presencia. Recientemente se ha apreciado que, además de serlo, la hiperuricemia, la gota es por sí misma un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio<sup>(5)</sup> aumentando el grado de riesgo con la gravedad de la gota<sup>(6)</sup>.

El primer paso a considerar para asegurar un manejo adecuado de los pacientes con gota es asegurar que el diagnóstico está establecido en base suficientemente firme. En un paciente con podagra (inflamación de la primera metatarso falangiana) de repetición e hiperuricemia el diagnóstico de gota es razonablemente probable, sin embargo en más de la mitad de las ocasiones la gota se inicia en otras articulaciones y entonces es fácil que no se considere la gota como posibilidad di-

agnóstica. Cuando las presentaciones son poliarticulares o menos típicas es frecuente que la gota ni siquiera se considere entre las posibilidades diagnósticas. La hiperuricemia muy frecuentemente no se acompaña de gota (aunque es frecuente que síntomas articulares de otra naturaleza puedan ser considerados como gota si hay hiperuricemia), y no es raro que durante un ataque de gota la uricemia pueda ser normal debido a un aumento durante el mismo del aclaramiento renal de ácido úrico, pudiendo erróneamente descartar la gota como posibilidad diagnóstica. El diagnóstico de certeza es posible y simple mediante identificación de cristales de urato en líquido sinovial obtenido durante un ataque de gota<sup>(7,8)</sup> o en periodo intercrítico<sup>(9)</sup>, o en material obtenido de un tofo. Teniendo en cuenta que la gota es una enfermedad curable (al ser el depósito de cristales de urato totalmente reversible), y que el tratamiento en general deber ser indefinido (si una vez disueltos los cristales se deja subir de nuevo el ácido úrico en suero se formarán nuevos cristales y la gota reaparecerá), está plenamente justificado en los casos en que exista duda diagnóstica razonable confirmarlo mediante identificación de cristales, que es rutinaria en las unidades de reumatología.

La hiperuricemia es necesaria para la formación de cristales de UMS y la consiguiente gota, pero solo un pequeño porcentaje de pacientes con hiperuricemia desarrollan gota. Los niveles de ácido úrico son invariablemente normales en la niñez hasta la adolescencia – excepto en situaciones excepcionales –; tras ésta los niveles de ácido úrico sérico se elevan a los valores que se mantendrán a lo largo de la vida en los hombres – que pueden ya presentar gota en edades post-puberales, pero en las mujeres esa elevación es más modesta, y nunca – con muy raras excepciones – presentan gota durante el periodo fértil de su vida; tras la menopausia los niveles de ácido úrico se elevan de nuevo, aunque sin alcanzar los de los hombres. Por ello incluso en este grupo de edad la gota en mujeres es menos frecuente. Con raras excepciones la hiperuricemia en ausencia de gota o de litiasis renal se considera hiperuricemia asintomática y no requiere tratamiento. La causa más común de hiperuricemia es una disminución del aclaramiento renal de ácido úrico, y acompaña con frecuencia al llamado síndrome metabólico, del que se ha considerado

un componente; ante el hallazgo de una hiperuricemia asintomática es razonable explorar los otros componentes de este síndrome ya que la hiperuricemia puede ser la anomalía que lo ponga en evidencia. Otra causa común de hiperuricemia es la ingesta de diuréticos, frecuente en personas de edad avanzada, y siempre debe sospecharse la posibilidad de insuficiencia renal que también es causa en hiperuricemia. Solo en un pequeño porcentaje de pacientes que se estima inferior al 10%, la hiperuricemia resulta de un aumento de la producción intrínseca de ácido úrico, ya sea por algunos defectos enzimáticos infrecuentes (de mayor interés académico que práctico) o por aumento del catabolismo de purinas de origen interno en situaciones tales como anemias hemolíticas, policitemia vera, o acompañando a diversas neoplasias o a su tratamiento.

## Objetivos terapéuticos

Una vez establecido en diagnóstico de gota con bases sólidas, deben de fijarse los siguientes objetivos terapéuticos:

- 1) El depósito de cristales de UMS en las articulaciones es reversible y la normalización de los niveles de uricemia causa la disolución de los cristales. El objetivo principal del tratamiento de la gota es eliminar los cristales de urato de las articulaciones y otros tejidos. En ausencia de cristales de UMS ya no pueden ocurrir ataques de gota, y la enfermedad se considera curada. Los niveles de ácido úrico deben de mantenerse indefinidamente en límites normales para evitar la formación de nuevos cristales y con ellos la reaparición de episodios de inflamación articular.
- 2) Al comienzo de la enfermedad o mientras persistan cristales de urato en las articulaciones pueden presentarse ataques de gota para los que existen tratamientos muy eficaces.
- 3) Los ataques de gota que puedan presentarse mientras quedan cristales en las articulaciones puede evitarse con un tratamiento llamado profiláctico adecuado.
- 4) Las causas de gota – como la ingesta de diuréticos – deben de identificarse; la gota se presenta frecuentemente en personas que presentan un síndrome metabólico, que debe investigarse en todos los pacientes gotosos, y manejarse de manera adecuada.
- 5) La falta del cumplimiento del tratamiento es probablemente la causa más común de fallo terapéutico en los pacientes con gota. Es importante realizar una explicación clara de los objetivos del tratamiento y los pacientes deben de comprender que mediante el tratamiento pueden disolverse los cristales de UMS

con lo que los ataques de gota desaparecerán. Deben también ser advertidos que la necesidad de mantener niveles normales de uricemia tras la disolución de los cristales requerirá tratamiento medicamentoso – o cambios de hábitos de vida – indefinidos.

## Reducción de la uricemia para eliminar los cristales

Aunque los ataques de gota son los que ponen de manifiesto el depósito de cristales de urato y requieren un tratamiento más imperioso, la eliminación de los cristales de UMS es el objetivo principal del tratamiento de la gota. Hace ya muchos años se observó que los tofos desaparecían y también los ataques de gota tras una disminución suficientemente prolongada de la uricemia<sup>(10)</sup>. Estudios recientes han confirmado la desaparición de cristales de UMS del líquido sinovial de las articulaciones afectadas por gota tras un tratamiento hipouricemiante de suficiente duración<sup>(1,11)</sup>. Se ha demostrado que una disminución de la uricemia por debajo de 6 mg/dl puede ser suficiente para disolver los cristales de UMS, pero reducción a valores menores resultan en una disolución más rápida del tamaño de los tofos<sup>(12)</sup>, y sin duda del resto de depósitos de cristales. El objetivo del tratamiento hipouricemiante debe ser reducir los niveles de uricemia por debajo de al menos 5mg/dl con objeto de asegurar una disolución de cristales razonablemente rápida. Niveles inferiores de uricemia resultan todavía más favorables. El tiempo total requerido para disolver los cristales no está bien definido, pero en un estudio se correlacionó bien con la duración total de la gota; así, en 10 pacientes con gota de hasta 10 años de duración, los cristales habían desaparecido de la articulación estudiada en 9 de los pacientes al año de tratamiento hipouricemiante, aunque en este estudio los niveles de uricemia fueron en general cercanos a 4 mg/dl<sup>(1)</sup>.

Tampoco hay acuerdo de cuando comenzar el tratamiento hipouricemiante, y las recomendaciones oscilan entre iniciarlo tras el primer ataque de la enfermedad, a esperar a que haya habido un cierto número de ataques, ocurran con alguna frecuencia e incluso hay recomendaciones más conservadoras. En todo caso hay que tener en cuenta que existe una escasa relación entre la magnitud de los depósitos de urato y la aparición del primer ataque, o la frecuencia o intensidad de estos. Así, la gota puede comenzar con ataques esporádicos de monoartritis, pero también el comienzo puede ser con inflamación poliarticular, o ser la aparición de tofos palpables la primera manifestación de la enfermedad; ambas situaciones indican que al inicio clínico de la enfermedad ya existe un depósito de urato extenso y

antiguo. La recomendación de un inicio más tardío de tratamiento hipouricemiante se hace en base a la suposición de que el depósito de cristales en articulaciones y tejidos está exento de consecuencias tanto locales en la articulación como generales para el paciente. Estudios ecográficos han mostrado que el depósito de cristales ocurre en la superficie del cartílago articular, que no parece resultar dañado. El daño articular en forma de erosiones es bastante tardío y las erosiones de deben al crecimiento de tofos intraóseos que al crecer levantan la cortical; su presencia es indicativa de enfermedad avanzada. La reciente descripción de la asociación ya mencionada entre gota e infarto de miocardio<sup>(5,6)</sup>, posiblemente relacionada con la inflamación asociada a los cristales de urato tanto durante los ataques de gota como la inflamación subclínica presente en las articulaciones durante los largos periodos asintomáticos<sup>(13,14)</sup>; grados menores de inflamación persistente se han relacionado con arteriosclerosis precoz en otras situaciones clínicas como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. Así, aunque no se ha llegado a un acuerdo entre expertos sobre el momento óptimo para iniciar tratamiento hipouricemiante, parece razonable hacerlo de manera precoz, cuando además la magnitud total de los depósitos de urato es menor y tardarán menos en desaparecer.

Tras la desaparición de los cristales de urato los niveles de uricemia deben mantenerse en el rango de la normalidad para evitar la formación de nuevos cristales y con ello la reaparición de los ataques de gota<sup>(15-17)</sup>, aunque ya no es necesario que los niveles sean especialmente bajos. El tratamiento hipouricemiante debe continuar indefinidamente a no ser que modificaciones en el estilo de vida sean suficientes para normalizar la uricemia.

No existe ningún método práctico para determinar la desaparición de los cristales de urato. En todo caso en pacientes con gota de menos de diez años de duración parece razonable asumir que se requerirá al menos uno año y medio de reducción de la uricemia por debajo de 5 mg/dl.

Existe una recomendación generalmente aceptada de no iniciar el tratamiento con un fármaco hipouricemiante – o modificar su dosis – durante un ataque de gota, ya que el descenso de la uricemia inducida por estos fármacos es el desencadenante mejor definido de estos ataques. A fin de evitar desencadenar un ataque de gota, el inicio de un tratamiento hipouricemiante debe siempre ir precedido al menos dos o tres días por la administración de 0,5 a 1 mg diarios de colchicina. El tratamiento hipouricemiante carece de efecto sobre los ataques ya establecidos y como se ha comentado puede desencadenarlos o exacerbarlos.

## • Alopurinol

Es el fármaco habitual para la reducción de la uricemia y es seguro y eficaz en la mayoría de los pacientes. Actúa inhibiendo la xantina oxidasa que degrada la hipoxantina y xantina a ácido úrico, y reduce la cantidad final de ácido úrico formado a consecuencia del catabolismo de las purinas. Tras su ingesta, el alopurinol se degrada rápidamente en oxipurinol que es el mayor responsable de su eficacia terapéutica<sup>(18)</sup>. La principal causa de fallo terapéutico del alopurinol para alcanzar los niveles de ácido úrico deseables es que habitualmente se utiliza como dosis terapéutica fija la de 300 mg (dosis del comprimido de mayor dosificación en el mercado) o incluso menos, aunque la dosis máxima está fijada en 800 mg diarios en pacientes sin disfunción renal. Como se ha indicado el inicio de tratamiento debe acompañarse de profilaxis con colchicina (0,5–1 mg/día) a fin de evitar que se desencadene un ataque de gota, y debe esperarse a que haya cedido por completo la inflamación si se inicia tratamiento hipouricemiante a raíz de un ataque de gota. Es prudente iniciar con una dosis de 100 o 150 mg/día (1/2 comprimido de 300 mg) en una sola toma y subir semanalmente hasta alcanzar una dosis de 300 mg/día en dos o tres semanas a fin de suavizar la velocidad de descenso de la uricemia con lo que es menos probable que se provoque un ataque gotoso. Deben realizarse nuevos aumentos de dosis si tras un mes de tratamiento no se ha conseguido reducir adecuadamente (al menos por debajo de 5 mg/dl) la uricemia y hasta al menos 600 mg/dl. Dosis más elevadas son necesarias en algunos pacientes, aunque existe poca experiencia registrada con dosis superiores a 600 mg/día.

La dosis de alopurinol debe ajustarse si existe disminución de la función renal dado que los niveles de oxipurinol se relacionan con el aclaramiento de creatinina (tabla I). El alopurinol no debe emplearse junto con azatioprina ya que interfiere la degradación de esta última induciendo toxicidad grave con facilidad.

**Tabla I**  
**Dosis de alopurinol\***

Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Dosis de Alopurinol mg/día
140	400
120	350
100	300
80	250
60	200
40	150
Hemodiálisis (diálisis 2-3 veces/semana)	300mg tras cada sesión

(\*)=corregida según la función renal

Las erupciones son el efecto secundario más común del alopurinol y suelen requerir la suspensión del fármaco. Ocasionalmente el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol puede llegar a ser muy grave e incluso mortal. Se ha descrito como la causa más frecuente de síndrome de Stevens-Johnson <sup>(19)</sup>. Tanto los pacientes con hipersensibilidad al alopurinol como aquellos en los que el alopurinol a dosis adecuadas no consigue los niveles de uricemia deseados suelen requerir tratamiento con fármacos alternativos.

- **Uricosúricos**

En la actualidad no existe ningún uricosúrico comercializado en España, aunque la benzbromarona – que se retiró del mercado por toxicidad hepática, aunque esta no parece ser más frecuente de la debida al alopurinol o la colchicina <sup>(20,21)</sup> – está disponible pero es de uso restringido. Los uricosúricos actúan disminuyendo la reabsorción tubular renal de ácido úrico con lo que se eleva el aclaramiento renal del mismo. Están especialmente indicados en aquellos pacientes con intolerancia al alopurinol, o en aquellos en que éste resulta insuficiente para reducir suficientemente los niveles de uricemia a pesar de haberlo usado en dosis adecuadas.

Un uricosúrico alternativo a considerar para estos pacientes es el probenecid, solo disponible como medicamento extranjero.

- **Febuxostat**

A punto de comercializarse en Europa, el febuxostat actúa inhibiendo la xantina oxidasa como el alopurinol, pero por un mecanismo de acción diferente, no competitivo. Los estudios controlados indican que es eficaz, pero se ha comparado con dosis insuficientes de alopurinol, por lo que no es posible de momento determinar si son equipotentes, o uno de ellos es superior <sup>(22,23)</sup>. Sus problemas de tolerancia de acuerdo con los estudios disponibles podrían no ser muy diferentes de los del alopurinol.

## Tratamiento de la inflamación articular

Habitualmente la inflamación articular en la gota es muy aguda y dolorosa y los pacientes lo perciben como una verdadera urgencia y demandan tratamiento de manera imperiosa. Aunque en algo menos del 50% de las ocasiones afecta a la primera metatarsofalangiana del pie, con frecuencia se da en el tarso, tobillo, rodilla, muñeca o metacarpofalangianas, y en las bursas olecraniana y preaquílea. Puede ser oligoarticular y a veces menos intensa y más persistente confundiéndose fácilmente con otras artritis crónicas.

Una observación muy antigua es que los ataques de gota acaban cediendo espontáneamente en un par de semanas, y el tratamiento con fármacos con capacidad antiinflamatoria o con colchicina suelen ser muy eficaces. Los esquemas actuales de tratamiento de la gota se desarrollaron antes de la época actual de estudios controlados, y existen muy pocos estudios que hayan comparado los diferentes fármacos disponibles. En ausencia de comparaciones controladas entre las diferentes opciones terapéuticas, la elección se basa más en experiencia y conocimiento de los pros y contras de cada alternativa. Está aceptado que cuanto más precoz es el inicio del tratamiento mejor es la respuesta, y debe recordarse que los fármacos que reducen la uricemia no juegan ningún papel en el tratamiento de los ataques de gota; es más, éstos con frecuencia se desencadenan por el descenso de la uricemia que ocurre cuando se inician estos fármacos, y si se inician durante un ataque pueden hacerlo más resistente al tratamiento.

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

En general todos los antiinflamatorios que se han probado son eficaces para el tratamiento de los ataques de gota, incluyendo los inhibidores de la COX-2, y no hay evidencia de que alguno sea especialmente efectivo. Deben comenzarse lo antes posible y darlos a dosis plenas, con protección gástrica al menos en los AINEs clásicos. Suelen ser muy eficaces en la mayoría de las ocasiones y se ha considerado – sin evidencia – que la indometacina es especialmente eficaz. Diclofenaco o naproxeno son alternativas razonables, y se ha comercializado el etorecoxib en una dosis de 120 mg/día específicamente para su utilización en el tratamiento de los ataques de gota y estudios controlados han mostrado que su eficacia es similar a la de la indometacina en dosis de 50 mg tres veces al día <sup>(24)</sup>. Los AINEs deben mantenerse hasta que ceda el ataque de gota; a fin de evitar recurrencias es sensato iniciar a la vez tratamiento profiláctico con colchicina a dosis de 0,5 ó 1 mg diarios (ver párrafo sobre profilaxis más adelante).

El mayor inconveniente de los AINEs es que la gota ocurre frecuentemente en personas de edad avanzada o con co-morbilidades, en los que sus problemas de tolerancia o efectos secundarios digestivos o renales representan un riesgo que puede ser desproporcionado, sobre todo si se tiene en cuenta que aunque un ataque de gota es muy doloroso y puede ser percibido como una urgencia por el paciente, no pone en riesgo su vida y existen alternativas terapéuticas razonables.

- **Glucocorticosteroides**

Un curso breve de corticosteroides resulta un tratamiento eficaz de los ataques de gota. La dosis idónea no ha sido

determinada mediante ensayos controlados; la prednisona a dosis de 30 mg diarios oral o parenteral suele ser eficaz en la mayoría de los pacientes, aunque algunos con ataques mas intensos o poliarticulares pueden requerir dosis mas altas. Un ataque habitual requiere la administración de prednisona durante cuatro a seis días, que se puede administrar en dosis descendentes una vez que la intensidad de los síntomas va a menos. En un estudio controlado la eficacia de los corticosteroides (prednisona, 35 mg/día) se ha mostrado similar a la del naproxeno 500 mg cada 12 h)<sup>(25)</sup>. Al igual que con los AINEs, es sensato iniciar junto con la primera dosis de corticosteroide un tratamiento profiláctico con 0,5 o 1 mg diarios de colchicina, para evitar una recurrencia de la inflamación tras suspender el corticosteroide. Otros corticosteroides pueden resultar igualmente eficaces, y el ACTH es también eficaz, aunque no ofrece ninguna ventaja sobre los corticosteroides habituales. La administración intraarticular de corticosteroides también resulta eficaz, pero requiere diagnóstico definitivo mediante identificación de cristales de urato en líquido sinovial, y desde luego exclusión absoluta de infección articular.

Los corticosteroides parecen especialmente indicados en personas en las que por su edad o sus comorbilidades, en riesgo de los efectos secundarios de los AINEs parezca alto y haga deseable esta alternativa.

### • Colchicina

Fue el primer tratamiento que mostró eficacia en los ataques de gota. Su mayor problema es el de su estrecho margen terapéutico que hace que con gran frecuencia aparezcan efectos secundarios, sobre todo digestivos. En pacientes ancianos o con insuficiencia la posibilidad de depresión medular es real y debe de tenerse en cuenta.

Un estudio controlado muy reciente ha mostrado que para el tratamiento de ataques de gota en personas con función renal normal, una dosis diaria de 1,8 mg de colchicina (1,2mg seguido de 0,6mg a las dos horas) muestra igual eficacia que una dosis diaria de 4,8 mg pero con una tolerancia digestiva significativamente mejor<sup>(26)</sup>. Las recomendaciones europeas (EULAR) sugieren la dosis de 1,5 mg/día para el tratamiento de los ataques de gota<sup>(4)</sup>. Así pues, las dosis superiores a 2 mg/día, de uso todavía frecuente, deben ser abandonadas a favor de esquemas terapéuticos más seguros y también eficaces.

## Prevención de nuevos ataques

Los ataques de gota son la consecuencia clínica de la inflamación inducidos por los cristales de urato presentes en la cavidad articular. En ausencia de tratamiento

hipouricemiente, los ataques tienden a ser mas frecuentes, afectar a otras articulaciones y volverse más poliarticulares; tras iniciar tratamiento hipouricemiente eficaz los cristales de urato se van disolviendo, pero se requiere un tiempo prolongado hasta su total desaparición<sup>(1)</sup> durante el cual todavía puede haber ataques. Por otro lado se ha visto que tras algunos meses de tratamiento hipouricemiente eficaz (con niveles de ácido úrico inferiores a 5 mg/dl) los ataques se van haciendo mas raros, con toda probabilidad porque la concentración de cristales en líquido sinovial disminuye<sup>(1)</sup>. El objetivo del tratamiento profiláctico es evitar ataques mientras todavía haya cristales de urato en la articulación. Tras su desaparición la gota puede considerarse curada<sup>(4)</sup>.

El tratamiento profiláctico habitual se realiza con colchicina 0,5 ó 1 mg/día, habitualmente bien tolerados durante periodos prolongados; en pacientes que no toleran estas dosis puede intentarse administrarlo a días alternos. La posibilidad de miopatía inducida por colchicina o supresión medular sobre todo en personas de mayor edad o con insuficiencia renal es un efecto indeseado posible del tratamiento con colchicina. Otra alternativa es administrar diariamente una pequeña dosis de un AINE (como p.e. naproxeno 250 - 500 mg/día). Este tratamiento actúa al menos en parte disminuyendo la inflamación subclínica que los cristales ocasionan en la cavidad articular y sobre la que ocurren los ataques, haciéndola mas estable. El tratamiento hipouricemiente debe de mantenerse indefinidamente como se ha comentado mas arriba. Al suspender el tratamiento profiláctico (o a veces durante el mismo) todavía pueden ocurrir ataques de gota; los pacientes deben de ser advertidos de esta posibilidad, que no implica en retorno de la gota o el fracaso del tratamiento sino que todavía quedan cristales en la articulación.

## Gota y estilo de vida

Desde tiempos antiguos la gota se ha asociado a hábitos dietéticos excesivos; de hecho se ha apreciado que su incidencia va en aumento en diferentes países, lo que se ha asociado a los cambios dietéticos que también han producido un aumento de la obesidad o de personas afectas de síndrome metabólico, al que la gota está asociada, habiéndose considerado que la hiperuricemia es uno de los elementos de este síndrome. En este contexto la hiperuricemia es consecuencia de una disminución del aclaramiento de ácido úrico, disminución que se corrige cuando se reduce la ingesta calórica y de lípidos, reducción cuyos beneficios en estos pacientes va mas allá de los beneficios sobre la hiperuricemia y la gota. La contribución a la hiperuricemia de alimentos ricos en purinas – que se degradan en ácido úrico – es me-

nor, aunque es sensato limitarlos. El alcohol, sobre todo en forma de cerveza y también de licores, contribuye también de manera muy importante a la hiperuricemia y consecuentemente a la gota, aunque el vino en cantidades moderadas no parece modificar la uricemia.

Por último, algunos fármacos – sobre todo los diuréticos – causan hiperuricemia, y en pacientes con gota deben evitarse en lo posible, o al menos ser consciente de esta consecuencia de su uso.

## Bibliografía

1. Pascual E, Sivera F. The time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1056-1058.
2. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout?. *J Rheumatol* 2001 Mar;28:577-580.
3. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout?. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1324-1328.
4. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E et al. EULAR Evidence based recommendations for gout - part II management: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;25:1301-1311.
5. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;54:2688-2696.
6. Chen SY, Chen CL, Shen ML. Severity of gouty arthritis is associated with Q-wave myocardial infarction: a large-scale, cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2007;26:308-313.
7. McCarty DJ, Hollander JL: Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med* 1961; 54: 452-460.
8. Pascual E, Jovani V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:371-386.
9. Pascual E, Batlle-Gualda E, Martínez A, Rosas J, Vela P. Synovial fluid analysis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med* 1999;131:756-759.
10. Yu T-F, Gutman AB. Mobilization of gouty tophi by protracted use of uricosuric agents. *Am J Med* 1951;11:765-769.
11. Perez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout?. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1324-1328.
12. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:356-360.
13. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals, and low grade inflammation, in the synovial fluid of untreated gout. *Arthritis Rheum* 1991;34:141-145.
14. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases the white cell counts in the synovial fluid of asymptomatic knees which contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol* 1992;19:600-603.
15. van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of long term antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol* 1993;20:1383-1385.
16. Bull PW, Scott JT. Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol* 1989;16:1246-1248.
17. Pérez-Ruiz F, Atxotegi J, Hernando I, Calabozo M, Nolla JM. Using serum urate levels to determine the period free of gouty symptoms after withdrawal of long-term urate-lowering therapy: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2006;55:786-790.
18. Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 623-644.
19. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al, EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 25-32.
20. Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, Brouwers JR. Benzbromarone withdrawn from the European market: another case of “absence of evidence is evidence of absence”? *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 651.
21. Lee MH, Graham GG, Williams KM, Ray RO: A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf* 2008; 31: 643-665.
22. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461.
23. Pascual E, Sivera F, Yasothan U, Kirkpatrick P. Febuxostat. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8:191-192.
24. Rubin BR, Burton R, Navarra S et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 598-606.
25. Rubin BR, Burton R, Navarra S et al. Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 598-606.
26. Terkeltaub R, Furst DE, Bennett K, Kook K, Davis M. Low dose (1.8 mg) vs high dose (4.8 mg) oral colchicine regimens in patients with acute gout flare in a large, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: (Abstract) (in press).