



Dolor de pies

Resumen

INTRODUCCIÓN

Gota es la artritis inflamatoria más común, con una prevalencia del 3,9% entre todos los adultos y del 9,7% en los mayores de 80 años. Un análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los estados Unidos, determinó que dos tercios de los pacientes diagnosticados con gota no reciben terapia para reducir el urato (TRU).

Dado que la TRU es el único método por el cual se puede curar la artritis gotosa, se debe adoptar ampliamente una estrategia, de tratar de reducir al nivel objetivo, el urato sérico, para optimizar la atención de los pacientes con gota.

DIAGNÓSTICO DE GOTA

El estándar de oro para el diagnóstico de la gota es la demostración de cristales de urato monosódico (UMS) en el líquido sinovial o la documentación de tofos.

La documentación de la presencia de cristales de UMS en el líquido o tejido corporal es suficiente para diagnosticar gota.

Sin embargo, debido a que la gota aguda puede ocurrir al mismo tiempo que otros tipos de artritis, la demostración de cristales de UMS confirma la artritis gotosa, pero no descarta una articulación séptica concomitante, artritis por pirofosfato de calcio (pseudogota) u otra artritis inflamatoria, como la artritis psoriásica, que también puede presentarse de forma aguda, en una o unas pocas articulaciones en forma asimétrica.

No obstante, se reconoce que la artrocentesis con análisis de cristales no siempre es una opción.

DIAGNÓSTICO NO INVASIVO POR ALGORITMO CLÍNICO

El diagnóstico de gota puede presumirse razonablemente cuando no se puede obtener líquido articular, en función de las características clínicas e históricas específicas del paciente o de los resultados de las imágenes.

Cabe señalar (y registrar en la historia clínica) que sin documentación directa de la presencia de cristales de UMS, el diagnóstico se considera presuntivo.

Se han desarrollado varios algoritmos clínicos para ayudar en el diagnóstico de la gota. Se desarrolló y validó una herramienta de diagnóstico entre 328 pacientes holandeses.



Usando este algoritmo, la probabilidad de gota se clasifica como baja, intermedia o alta en función de 7 variables ponderadas:

1. sexo masculino
2. brote de artritis informado por el paciente anteriormente
3. inicio agudo y desarrollado completamente dentro de 1 día
4. presencia de enrojecimiento articular
5. primera articulación metatarso falángico afectada
6. hipertensión o al menos 1 enfermedad cardiovascular [ECV]
7. un nivel de urato sérico [US] >5,88 mg/dl).

Se deben usar adicionalmente los estudios de diagnóstico (como aspiración articular o estudios de imagen) para aquellos pacientes que se encuentran en la categoría intermedia o si los pacientes no siguen el curso clínico esperado.

El mensaje final que respalda el uso de dichos algoritmos es que existen rasgos característicos de la artritis gotosa, pero no son 100 % específicos, lo cual es importante recordar cuando se prescriba a los pacientes un tratamiento farmacológico de por vida y cuando se suponga que una articulación con inflamación aguda no se tratará, si está infectada.

OPCIONES TERAPÉUTICAS: TRATAMIENTO DE CRISIS AGUDAS

Las crisis agudas deben tratarse mientras se trabaja hacia la disolución de los depósitos de urato y la curación de la artritis gotosa. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la colchicina oral, los glucocorticoides (orales, intramusculares, intraarticulares o intravenosos) y los inhibidores de la interleucina-1 (IL-1) pueden tratar eficazmente la crisis de gota. Un concepto crítico es que los brotes son un síntoma de la enfermedad subyacente: el depósito de urato.

De acuerdo con las pautas actuales, los AINEs, la colchicina oral y los glucocorticoides se consideran terapias de primera línea para el tratamiento de un ataque agudo de gota. Se debe considerar la terapia dirigida por IL-1 (fuera de etiqueta en los Estados Unidos) si existen contraindicaciones para las terapias de primera línea, o si un paciente no puede tolerar o no responde a las terapias anteriores. La elección del agente depende de la preferencia del paciente, la respuesta al tratamiento en el pasado y la presencia de comorbilidades.

La colchicina y los AINEs son efectivos, fácilmente disponibles y razonablemente bien tolerados. Históricamente, se ha dicho que estos medicamentos son más efectivos cuando se inician dentro de las primeras 24 a 48 horas de una crisis de gota..

Un potente inhibidor no selectivo de la COX, como el naproxeno o la indometacina, a menudo se prescribe en dosis altas. Un ensayo aleatorizado de etiqueta abierta que comparó el naproxeno, con la colchicina en dosis bajas, en el entorno de atención primaria, encontró



que no hubo diferencia en el alivio del dolor inicial entre estos 2 medicamentos, pero el naproxeno causó menos efectos secundarios.

"Los inhibidores selectivos de la COX-2 (como celecoxib) se pueden usar, si es necesario evitar un efecto antiplaquetario, pero es posible que se requiera una dosis más alta que la prescrita usualmente".

El uso de AINEs presenta un desafío terapéutico, ya que muchos pacientes con gota tienen comorbilidades que impiden su uso seguro. Los inhibidores de la bomba de protones deben utilizarse como gastroprotectores.

La colchicina de uso crónico debe reducirse en dosis en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y particularmente en hemodiálisis, si es que se usa. Es importante destacar que la colchicina es metabolizada por CYP3A4 y los niveles intracelulares se ven afectados por la glicoproteína P, lo que da lugar a numerosas interacciones farmacológicas potencialmente significativas.

Los glucocorticoides a menudo se usan si el paciente no ha respondido a los AINEs o la colchicina, o si existen contraindicaciones para estos medicamentos, particularmente en el ámbito ambulatorio.

Varios ensayos controlados aleatorios (ECA) han establecido que los glucocorticoides son tan efectivos como los AINEs para el tratamiento de la gota aguda y pueden tener menos efectos secundarios a corto plazo.

La prednisona o la prednisolona se pueden usar en una dosis de 20 a 40 mg diarios hasta que la inflamación se haya resuelto y luego disminuir rápidamente en el transcurso de 5 a 7 días.

Si una crisis no se resuelve con glucocorticoides orales, a menudo se debe, a que la dosis fue demasiado baja o la terapia se redujo o se detuvo antes de la resolución completa de la crisis de gota.

Se pueden considerar los glucocorticoides intraarticulares, si solo está afectada una articulación y con respecto a una posible infección, no existe una preocupación significativa.

La terapia dirigida al bloqueo de la IL-1 se usa cada vez más, particularmente en el entorno de pacientes hospitalizados. Los cristales de UMS, así como los cristales de dihidrato de pirofosfato de calcio, activan el inflamasoma NLRP3 en los fagocitos mononucleares.

Esto desencadena una cascada intracelular de reacciones, que da como resultado la liberación de citocinas proinflamatorias, incluida la IL-1 β .

El bloqueo de la IL-1 ha demostrado ser eficaz, en el tratamiento de la gota aguda. Los agentes dirigidos contra la IL-1 incluyen canakinumab (un anticuerpo monoclonal humano anti-IL-1 β aprobado para el tratamiento de la gota en Europa) y la anakinra de acción corta



(antagonista recombinante del receptor tipo 1 de la IL-1). La terapia dirigida para antagonizar la IL-1 se tolera bien y tiene muy pocos efectos secundarios.

De hecho, esta clase de medicamento se desarrolló inicialmente para tratar la sepsis y se cree que es seguro, para los pacientes en el entorno de cuidados intensivos, suponiendo que se trate adecuadamente, cualquier infección concurrente.

Varios Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA) y observacionales han demostrado la eficacia de la inhibición de la IL-1 en el tratamiento y la prevención de las crisis de gota. Actualmente se encuentra en curso un ECA que investiga el uso de anakinra versus metilprednisolona intramuscular, en pacientes con ERC.

Actualmente, la anakinra es el tratamiento más utilizado por el servicio de consulta de los autores de este artículo, como terapia para la gota aguda en pacientes hospitalizados, con comorbilidades significativas (generalmente alguna combinación de insuficiencia cardíaca, diabetes y enfermedad renal).

El punto de saturación de urato en suero es ~6.8 mg/dL. Cualquier elevación por encima de esta concentración de solubilidad, conducirá a la sobresaturación y la posible precipitación continua de cristales de UMS fuera del suero y hacia el tejido blando.

Cabe señalar que el límite superior normal para el urato sérico (ácido úrico) definido por el laboratorio clínico es superior a 6,8 mg/dl, lo que significa que erróneamente se puede considerar, que un paciente, que tiene hiperuricemia biológica, tiene un ácido úrico sérico "normal" en la población (no biológicamente) basados en valores de laboratorio.

Por esta razón, debe reducirse muy por debajo de la concentración de solubilidad el urato sérico. Un objetivo terapéutico comúnmente aceptado para el urato sérico es menos de 6,0 mg/dL para pacientes sin gota tofácea, y menos de 5,0 mg/dL para pacientes con tofos evidentes, clínica o radiográficamente: el concepto incorporado en varias guías, es que la deposición más extensa representada por los tofos palpables, justifica una terapia más agresiva para promover una disolución más rápida.



Tabla 1

¿Cuándo iniciar la terapia para reducir niveles del ácido úrico?

- Dos o más crisis por año.
- Presencia de tofos.
- Si es <2 crisis por año, se debe considerar terapia hipouricemiantes (THU), en un esfuerzo por detener futuras crisis en los siguientes casos:
 1. Presencia de cálculos renales
 2. Etapa de ERC >3 (a medida que el tratamiento de las crisis se vuelve más difíciles) u otras condiciones que hacen que el tratamiento sea inseguro o difícil.
 3. Problemas socioeconómicos o médicos significativos causados por los ataques de gota.

Datos de Pillinger MH, Mandel I BF. Abordajes terapéuticos en el tratamiento de la gota. Semin Arthritis Rheum 2020;50(3):S24-S30.

CONSIDERACIONES EN PACIENTES CON HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Se sabe que la función renal es frecuentemente anormal en pacientes con hiperuricemia y gota.

El urato sérico elevado conduce a la deposición de cristales de UMS, formación de tofos, artritis gotosa avanzada y cálculos renales de ácido úrico y se asocia con la progresión de la ERC.

Varios estudios observacionales demostraron que los pacientes con gota y sin condiciones de gota en THU tuvieron una progresión significativamente menor a la insuficiencia renal crónica al comparar con aquellos que no estaban en tratamiento.

CONSIDERACIONES EN PACIENTES CON GOTAS CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La gota se asocia con un mayor riesgo de presencia y muerte por ECV.

Sin embargo, también se ha demostrado que los niveles elevados de ácido úrico sérico crónicamente superiores a 0,36 mmol/L (6,0 mg/dL), se asocian con una mayor mortalidad total y cardiovascular entre los pacientes con gota.



Estos datos plantean la cuestión de si la reducción de las crisis de gota o la hiperuricemia con THU mejorará el resultado de la ECV y enfatiza la necesidad de tratar agresivamente los factores de riesgo tradicionales de ECV en pacientes con gota.

Existe una conexión entre la hiperuricemia y el aumento del riesgo cardiovascular entre los pacientes que tradicionalmente no se consideran de "alto riesgo" desde la perspectiva de las ECV en la población general.

SELECCIÓN DEL AGENTE E INICIO DE LA TERAPIA PARA REDUCIR EL ÁCIDO ÚRICO

Hay varios agentes que se pueden usar en THU. Una vez que se selecciona un agente, el ácido úrico sérico debe controlarse periódicamente y el THU debe aumentarse gradualmente hasta que el ácido úrico sérico, alcance el objetivo, (al menos $<6,0$ mg/dL para la mayoría de los pacientes, $<5,0$ mg/dL para los pacientes en los que se desea una reducción de ácido úrico más agresiva).

Está indicada una terapia más agresiva cuando se desea una disolución más rápida de los depósitos de ácido úrico. Si un paciente desarrolla una crisis de gota, se debe tratar el ataque agudo y NO se debe suspender el THU.

Los inhibidores de la xantina oxidasa se recomiendan como agentes reductores de ácido úrico de primera línea, con una preferencia general por el alopurinol sobre el febuxostat según el costo y la experiencia histórica, si no existe contraindicación para el alopurinol.

Es probable que el alopurinol se pueda usar de manera segura, incluso en pacientes con ERC, siempre que se comience con una dosis baja (50 mg al día) y se aumente lentamente hasta alcanzar el objetivo de ácido úrico sérico.

No debe haber renuencia a aumentar el alopurinol en pacientes con ERC; aparentemente se tolera el aumento de la dosis siempre que se haga lentamente.

El efecto adverso más temido es el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (SHA), una reacción cutánea rara pero potencialmente mortal. Esto ocurre a una tasa de unos pocos por cada 1000 pacientes tratados y es más común en pacientes con ERC. Aunque se postuló que esto se debe a una acumulación de alopurinol excretado por vía renal o su metabolito activo oxipurinol, esto nunca se ha demostrado de manera convincente.

Febuxostat, un inhibidor no purínico de la xantina oxidasa, puede usarse para THU si existen contraindicaciones para el alopurinol, incluida una reacción alérgica previa al alopurinol.

Como es el caso con alopurinol, se debe iniciar la dosis más baja, con aumentos de dosis incrementales hasta que se alcance el objetivo de ácido úrico sérico. Bajar el nivel de ácido úrico lentamente, es menos probable que induzca brotes en la artritis gotosa debido a la rápida disolución de los depósitos.



La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) emitió una alerta relevante, de que febuxostat aumenta el riesgo de muerte en comparación con alopurinol y solo debe usarse en pacientes con gota que no toleran alopurinol.

Los autores creen que se llegó a esta recomendación en base a datos limitados, incluidos estudios observacionales y un ECA de pacientes con enfermedad arterial coronaria significativa conocida, que mostró que la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular fueron más altas entre los pacientes con febuxostat que entre los pacientes con alopurinol. mientras que las tasas generales de eventos cardiovasculares mayores fueron similares entre los 2 grupos.

Hay varias críticas significativas a la realización y el análisis de este ECA (ensayo CARE), incluida una gran tasa de pérdidas durante el seguimiento, un desequilibrio en los pacientes que toman aspirina entre los grupos y la ausencia de un grupo de control. No se conoce una buena explicación biológica para este resultado.

Un gran ensayo prospectivo posterior, de no inferioridad que evaluó febuxostat versus alopurinol en el tratamiento de pacientes con gota, demostró que el uso a largo plazo de febuxostat no se asoció con un mayor riesgo de muerte o eventos cardiovasculares, en comparación con alopurinol.

PROFILAXIS ANTIINFLAMATORIA

La profilaxis antiinflamatoria debe iniciarse antes o simultáneamente con THU siempre que sea posible para disminuir la posibilidad de que la caída en ácido úrico sérico (AUS) precipite un brote de "movilización" en la artritis gotosa.

La profilaxis antiinflamatoria generalmente debe continuarse durante al menos 6 meses después de la última crisis y por lo general, durante períodos de tiempo más largos, si no se alcanza el objetivo de AUS o si el paciente tiene crisis persistentes o tofos palpables.

Los brotes de gota ocurren a medida que cambian los niveles de ácido úrico durante la titulación del THU, y esto puede impulsar al paciente a suspender el THU a menos que este fenómeno se explique bien de antemano.

La elección del agente profiláctico, colchicina o AINE en dosis bajas a moderadas, se determina en función de las comorbilidades y el costo del paciente.

En los casos en los que existan contraindicaciones tanto para los AINE como para la colchicina, se puede considerar la prednisona en dosis bajas, aunque no se dispone de evidencia al respecto y, anecdóticamente, parece ser menos eficaz.

La colchicina diaria es razonablemente eficaz para prevenir las crisis mientras se titula el THU.

En un paciente con ERC en etapa 3 o mayor, se deben evitar los AINEs y se debe reducir la dosis de colchicina o no usarla en absoluto debido a preocupaciones de toxicidad.



Como se discutió anteriormente, se debe tener precaución ya que pueden ocurrir interacciones farmacológicas cuando la colchicina se usa en combinación con inhibidores de la CYP3A4 o glicoproteína P, particularmente en el contexto de la ERC.

Han sido bien descritas la neurotoxicidad axonal dolorosa reversible pero significativa y la miopatía vacuolar.

Hay datos sólidos que demuestran que la inhibición de la IL-1 proporciona una profilaxis antiinflamatoria eficaz.

Esta estrategia profiláctica puede ser particularmente útil en pacientes que tienen contraindicaciones para la colchicina y los AINE, pero actualmente no está aprobada por la FDA y es costosa.

Referencia: Keller, Sarah F., and Brian F. Mandell. "Management and Cure of Gouty Arthritis." *Rheumatic Disease Clinics* 48.2 (2022): 479-492.