

IX ENFERMEDAD ARTICULAR INDUCIDA POR CRISTALES

DR. CRISTOPHER WISE

La presencia de cristales precipitados en la membrana o líquido sinovial puede asociarse con una respuesta inflamatoria que suele manifestarse per se como una artritis aguda, aunque existen otros datos clínicos menos comunes. La identificación de cristales de urato monosódico (UMS) en el líquido sinovial de los pacientes con gota aguda en 1961 por McCarty y Hollander representó el reconocimiento inicial de la artritis asociada con depósito articular de cristales.¹ Esto fue seguido en 1962 por la detección de la llamada pseudogota, que se asocia con cristales de pirofosfato dihidratado de calcio (CPDC).² Desde entonces, se ha aprendido mucho sobre estos dos tipos comunes de artritis. Otros cristales que contienen calcio pueden precipitarse dentro o alrededor de las articulaciones y pueden asociarse con una reacción inflamatoria o un proceso degenerativo. También se han descrito cristales de lípidos en el líquido sinovial, pero no parecen causar inflamación. Las características típicas de la sinovitis inducida por cristales incluyen un inicio rápido, artritis autolimitada y leucocitosis en el líquido sinovial asociada con fagocitosis de los cristales. El diagnóstico definitivo de la artritis inducida por cristales requiere de la identificación de los cristales en el líquido o tejido sinovial.

Gota

DEFINICION Y CLASIFICACION

La gota se define como una artritis asociada con la presencia de cristales de UMS en el líquido o tejido sinovial. El desarrollo de la gota tiende a asociarse con niveles aumentados en forma crónica de ácido úrico sérico. Sin embargo, una minoría sustancial de pacientes con gota aguda tendrá niveles normales de ácido úrico y la hiperuricemia no siempre provoca el desarrollo de gota.^{3,4} La gota con frecuencia se clasifica como primaria o secundaria [ver tabla 1]. La gota asociada con un error congénito del metabolismo o menor excreción renal sin otra enfermedad renal se conoce como primaria, mientras que la asociada con un padecimiento adquirido o uso de algún medicamento se denomina secundaria. Tanto en la gota primaria como en la secundaria la hiperuricemia crónica puede ser el resultado de sobreproducción de ácido úrico causada por aumento en la ingesta, síntesis o metabolismo de purinas, o puede ser resultado de menor excreción renal de uratos.

Tabla 1 Clasificación de la hiperuricemia y la gota

<i>Hiperuricemia y gota primarias sin trastornos asociados</i>	<i>Hiperuricemia y gota secundarias sin trastorno identificable asociado</i>
Menor excreción de ácido Úrico (80-90%) Idiopática Sobreproducción de uratos(10-20%) Idiopática - Deficiencia de HGPRT - Actividad exagerada de PRPP	Menor excreción de ácido úrico - Insuficiencia renal (cualquier causa) - Enfermedad renal poliquística Nefropatía por plomo - Medicamentos - Diuréticos - Salicilatos (dosis bajas) - Pirazinamida - Etambutol - Niacina - Ciclosporina - Didanosina Sobreproducción de uratos - Enfermedades mieloproliferativas Enfermedades linfoproliferativas - Anemias hemolíticas - Policitemia vera - Otras neoplasias - Enfermedades por almacenamiento de glucógeno Mecanismo dual - Obesidad - Consumo de alcohol - Hipoxemia e hipoperfusión tisular

HGPRT-hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa
PRPP-fosforribosilpirofosfato

EPIDEMIOLOGIA

La gota es principalmente una enfermedad de hombres de edad media, pero la prevalencia ha aumentado en forma gradual tanto en hombres como mujeres de edad avanzada. La incidencia anual de la gota en varones en la mayoría de los estudios varía de una a tres por 1,000, pero es mucho menor en las

mujeres.⁵ Por ejemplo, en el estudio de Framingham, la incidencia de gota en 2 años fue de 3.2 por 1,000 hombres contra 0.5 por 1,000 en mujeres.⁶ La prevalencia de gota autorreportada en la población general es de 1.36% en varones y de 0.64% en mujeres, pero en las personas mayores de 65 años alcanza el 4%.⁷ En poblaciones de varones, la prevalencia de la gota alcanza niveles impresionantes hacia la quinta década de la vida. En un estudio de estudiantes de medicina de sexo masculino, la prevalencia de este padecimiento fue de 5.8% en blancos y 10.9% en afroamericanos vigilados durante un promedio de 28 años después de su graduación.⁸ En los pacientes con inicio de la gota después de los 60 años de edad la prevalencia en varones y mujeres es casi igual, y en los que inician después de los 80 años de edad, es mayor en mujeres.^{9,10}

La incidencia y prevalencia de la gota son paralelos a la incidencia y prevalencia de hiperuricemia en la población general. La concentración de urato sérico aumenta en 1 a 2 mg/dl en varones en el momento de la pubertad, pero las mujeres tienen poco cambio en los niveles de uratos hasta después de la menopausia, cuando las concentraciones alcanzan las observadas en los hombres.¹¹ La mayoría de los pacientes con niveles elevados de ácido úrico en suero no tienen gota, pero la hiperuricemia se asocia en forma clara con un mayor riesgo de desarrollo de gota.¹² Por ejemplo, en personas con niveles de urato sérico mayor de 10 mg/dl, la incidencia anual de gota es de 70 por 1,000 y la prevalencia a 5 años es de 30 por ciento, mientras que en personas con niveles menores de 7 mg/dl la incidencia anual es de solo 0.9 por 1,000 y la prevalencia a 5 años es de 0.6 por ciento. Factores adicionales que correlacionan mucho con los niveles de urato sérico y la prevalencia de gota en la población general son la concentración de creatinina en sangre, el peso y la estatura corporal, la presión arterial y la ingesta de alcohol.

PATOGENIA Y ETIOLOGIA

Hiperuricemia

La concentración en plasma de ácido úrico se mantiene a un nivel relativamente constante en los humanos por un balance entre la producción y la excreción. El ácido úrico se sintetiza como un producto final de las purinas de la dieta o por metabolismo de las purinas provenientes de los ácidos nucleicos durante el recambio celular. Una pequeña cantidad de ácido úrico se elimina en forma pasiva por el tubo digestivo. Casi todo el ácido úrico del plasma se filtra en el glomérulo y el 80 por ciento se reabsorbe en el túbulo proximal. Parte de este es secretado después hacia la luz, con una pequeña cantidad de reabsorción distal a este sitio.^{3,11} La hiperuricemia puede deberse a menor excreción renal o mayor producción de ácido úrico. En el 80 a 90 por ciento de los pacientes con gota primaria, la hiperuricemia es causada por menor excreción renal del ácido úrico, a pesar de que la función renal sea por lo demás normal. El defecto en la excreción renal de ácido úrico en pacientes con gota primaria puede atribuirse a menor filtración, mayor reabsorción o menor secreción, aunque no es claro cuál de estos tres mecanismos es más importante. Los pacientes con gota secundaria por daño renal son hiperuricémicos por menor filtración del ácido úrico, aunque también la menor secreción tubular puede participar en algunos enfermos. La hiperuricemia asociada con el tratamiento diurético se explica por depleción de volumen, que causa menor filtración, así como mayor reabsorción tubular.¹³ Un mecanismo renal también

es causa de hiperuricemia en el caso de algunos otros fármacos. El tratamiento con ciclosporina se ha asociado con hiperuricemia y gota en pacientes con trasplante renal y cardíaco. La hiperuricemia y la gota parecen ser el resultado de un efecto combinado de la ciclosporina sobre el flujo sanguíneo renal y la función tubular.^{14,15}

Se observa sobreproducción de ácido úrico, causada por aumento en la síntesis de purinas, en solo el 10 a 20 por ciento de los pacientes con gota primaria. Además, se han identificado cuatro defectos hereditarios específicos de la síntesis de purinas: actividad exagerada de la fosforribosilpirofosfato (PRPP) sintetasa, deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa. El defecto hereditario mejor conocido es la deficiencia de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). La deficiencia completa de esta enzima se asocia con el síndrome de Lesch-Nyhan en niños, y la deficiencia parcial se ha asociado con gota de inicio a edad temprana y nefrolitiasis. La mayoría de las enfermedades que causan hiperuricemia secundaria por sobreproducción de ácido úrico se asocian con aumento en el recambio de ácidos nucleicos. Estas incluyen mieloma múltiple, policitemia, anemia perniciosa, hemoglobinopatías, talasemia, otras anemias hemolíticas, otros padecimientos mielo y linfoproliferativos, y diversas neoplasias. Además, algunos pacientes graves pueden sufrir hiperuricemia por ruptura acelerada del trifosfato de adenosina (ATP).

La gota se considera un trastorno familiar desde épocas de Sir Alfred Garrod, y, en la mayoría de las series, alrededor del 40 por ciento de los pacientes refieren historia familiar de gota.¹¹ Los mecanismos de esta asociación no se conocen, pero la mayoría de los datos disponibles sugieren que los niveles de ácido úrico son controlados por múltiples genes.¹⁶

Precipitación de ácido úrico e inflamación inducida por cristales

El ácido úrico se disocia casi completamente a su forma de anión urato a un pH de 7.4. En concentraciones mayores de 6.5 a 7.0 mg/dl, el urato se precipita en forma de cristales de UMS. Las condiciones locales en los tejidos responsables de la precipitación de los cristales y de su depósito incluyen baja temperatura (como la encontrada en las articulaciones periféricas), bajo nivel de pH en el líquido extracelular y menor unión de uratos a las proteínas del plasma. Otros factores locales que contribuyen a la precipitación y depósito de cristales son los traumatismos y el rápido incremento en la concentración local de urato debido a la movilización de agua de los tejidos periféricos (como ocurre cuando los pies edematosos se elevan durante el sueño).¹⁷

Los factores responsables de la respuesta inflamatoria a los cristales no se conocen del todo.¹¹ Las propiedades flogísticas de los cristales parecen asociarse con su capacidad para fijar inmunoglobulinas y otras proteínas, en especial complemento y lipoproteínas. Estos complejos se unen a receptores de superficie en múltiples tipos celulares, causando su activación y la liberación de citocinas proinflamatorias, factores quimiotácticos y otros mediadores. A esto sigue la llegada de células fagocíticas, en especial neutrófilos. Los cristales son engullidos y la ruptura subsecuente de los lisosomas libera metabolitos del ácido araquidónico, collagenasas y radicales de oxígeno. Se han postulado varios

factores que contribuyen a que los episodios se autolimiten. Estos incluyen la digestión de los cristales por la mieloperoxidasa, el aumento de temperatura y de flujo sanguíneo que causa disolución y eliminación de los cristales de la articulación, y la alteración de las propiedades de los cristales y de las proteínas unidas por el proceso inflamatorio en sí.

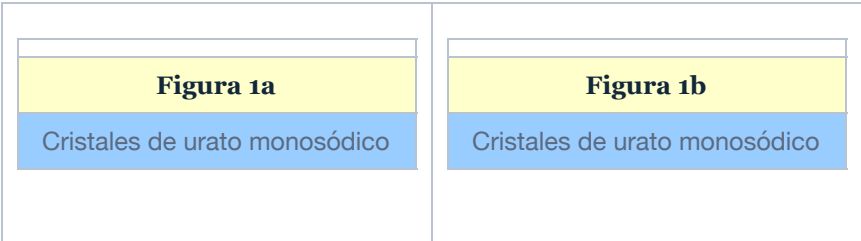
DATOS CLINICOS

Artritis gotosa aguda

La artritis gotosa aguda suele caracterizarse por el inicio súbito y dramático de dolor e inflamación, por lo general en una sola articulación. Esto ocurre con más frecuencia en las articulaciones de las extremidades inferiores y evoluciona en horas a inflamación, calor y dolor intenso al tacto. El proceso suele extenderse más allá del límite articular y puede simular una celulitis. El dolor de la gota suele ser suficientemente severo para que incluso la ligera presión de las sábanas resulte intolerable y sea muy difícil sostener peso. Incluso sin tratamiento, los episodios de gota pueden ceder en algunos días, aunque algunos pueden durar pocas semanas. En las etapas tempranas de la gota las articulaciones afectadas regresan a la normalidad después del episodio agudo.

El ataque inicial de gota es monoarticular en el 85 a 90 por ciento de los pacientes. Por lo menos la mitad de estos episodios ocurre en las primeras articulaciones metatarsofalángicas (una condición denominada podagra), pero pueden afectarse en forma simultánea o en episodios posteriores otras articulaciones del pie. También se afectan con frecuencia los tobillos y rodillas y, en cuadros más avanzados, ocurren ataques en articulaciones de las extremidades superiores, como el codo, la muñeca y las articulaciones pequeñas de las manos. En especial en las mujeres ancianas es común observar afección de las articulaciones pequeñas de los dedos (antes afectadas por osteoartrosis) en etapas relativamente tempranas del padecimiento.¹⁸ Los episodios agudos pueden afectar también las bursas, en especial en el olécranon o el área prepatelar. La gota poliarticular ocurre como primera manifestación en el 10 a 15 por ciento de los pacientes y puede asociarse con fiebre.¹⁹

Casi siempre el líquido sinovial aspirado en la etapa temprana de un episodio agudo contiene cristales típicos en forma de aguja con birrefringencia negativa y que pueden ser extracelulares o localizarse dentro de fagocitos polimorfonucleares [ver figura 1]. La cuenta de leucocitos suele variar de 10,000 a 60,000/mm³, pero puede ser mucho más alta en algunos pacientes.

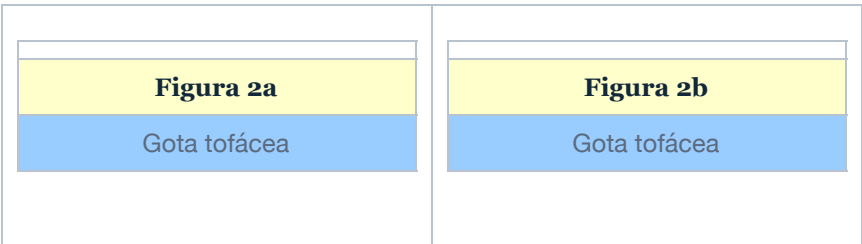


Gota intercrítica

Después de que cede el ataque inicial de gota el curso clínico de la misma puede seguir varios patrones. Una minoría de los pacientes nunca tiene un segundo ataque de gota, y algunos pueden no tener otro ataque sino hasta varios años después. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sufren ataques recurrentes durante los siguientes años. En un estudio realizado antes del uso de agentes hipouricemiantes, el 78 por ciento de los pacientes tuvo un segundo episodio antes de 2 años, y el 93 por ciento en un periodo de 10 años.²⁰ Sin embargo, en muchos pacientes los intervalos asintomáticos fueron progresivamente más cortos al aumentar la frecuencia de los episodios de artritis aguda. En la enfermedad más crónica el edema de los tejidos blandos y el derrame sinovial persisten por periodos más largos después de cada episodio. Por último, después de 10 a 20 años aparece gota tofácea crónica en los pacientes que continúan con ataques recurrentes.

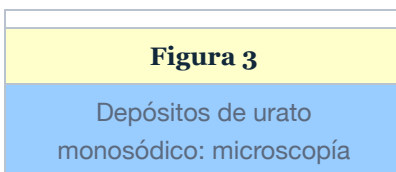
Gota tofácea crónica

La hiperuricemia persistente con ataques cada vez más frecuentes de gota causan eventualmente una distribución más amplia de la afección articular y destrucción crónica causada por el depósito de cantidades masivas de urato dentro y alrededor de las articulaciones [ver figura 2a]. Sin tratamiento para disminuir los niveles de ácido úrico, el intervalo promedio desde el primer ataque de gota y el desarrollo de artritis crónica o tofos es de alrededor de 12 años.²¹ Después de 20 años, el 75 por ciento de los pacientes tienen tofos y los pacientes con los niveles de urato más altos tienen mayor riesgo. Los tofos subcutáneos comienzan a aparecer en los tejidos periarticulares y las bursas, en especial alrededor de rodillas y codos, a lo largo de los tendones de las manos y los pies, y alrededor de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas de las manos. Los depósitos tofáceos suelen ser firmes y móviles, y la piel suprayacente es normal o está delgada y eritematosa. Cuando están cerca de la superficie los depósitos muestran una apariencia característica de yeso, color crema o amarillento. Los tofos se han descrito también en áreas no asociadas con articulaciones, como el pabellón auricular [ver figura 2b] y en localizaciones poco habituales en vísceras, como el miocardio, pericardio, válvulas aórticas y regiones espinales extradurales.



Eventualmente ocurre destrucción del cartílago articular y del hueso subcondral en los pacientes con afección articular crónica [ver figura 3]. Pueden observarse lesiones óseas erosivas en las radiografías, así como lesiones bien definidas en sacabocado en el hueso periarticular, casi siempre asociado con bordes colgantes.²² Estas erosiones tienen 5 mm o más de diámetro, siendo mayores que las observadas

en artritis reumatoide. La mineralización ósea es normal en la gota tofácea crónica, y no suele existir osteopenia yuxtarticular, como en la artritis reumatoide. La distribución de la afección articular destructiva en la gota es asimétrica y en parches.



Condiciones asociadas

Varios otros padecimientos pueden asociarse con gota e hiperuricemia, sea en forma primaria o secundaria. La mejor asociación conocida es con enfermedad renal, que con frecuencia ocurre en pacientes con gota, en especial en los que tienen hipertensión.^{23,24} Es probable que la gota y la hiperuricemia no sean responsables de la enfermedad renal, pero la nefroesclerosis causada por la hipertensión sí parece responsable de la mayor parte de los casos de insuficiencia renal en pacientes con gota. Sin embargo, la presencia de depósitos intrarrenales de urato asociados con una reacción inflamatoria en algunos pacientes sugiere que el urato causa parte de la enfermedad renal que se observa en pacientes con gota tofácea crónica.²⁵

Ocurre litiasis renal en el 10 a 25 por ciento de los pacientes con gota. La mayoría de los cálculos en estos enfermos están compuestos de ácido úrico. Sin embargo, algunos están formados por oxalato de calcio y otros componentes, y se piensa que la hiperuricemia contribuye a la formación de estos cálculos.²⁷ Se ha descrito una forma aguda de nefropatía por uratos asociada con síndrome de lisis tumoral en pacientes con leucemia o linfoma sometidos a quimioterapia.²⁸ Esta condición se asocia con oliguria aguda y aumento en la relación urato a creatinina urinarias (>1.0), y suele tratarse de modo profiláctico con alopurinol e hidratación vigorosa. Se ha observado asociación de gota con enfermedad renal e intoxicación crónica con plomo en algunas poblaciones (gota saturnina).²⁹ En los Estados Unidos la asociación se ha atribuido principalmente a whisky producido en forma ilegal en destilerías con plomo, pero también se ha asociado con exposición laboral a plomo.

La gota se relaciona con mayor incidencia de obesidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La asociación con la diabetes ha sido variable según los estudios, y respecto a los trastornos de lípidos la asociación es principalmente con hipertrigliceridemia, que a su vez puede relacionarse con la ingesta de alcohol.³⁰ Además, se ha encontrado correlación entre la hiperuricemia y el síndrome de resistencia a la insulina, quizá asociado con la distribución corporal de grasa y los niveles de triglicéridos.^{31,32} La asociación de gota e hiperuricemia con enfermedad cardiovascular parece depender del enlace entre estos trastornos metabólicos y la hipertensión, y la hiperuricemia no se considera como un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis prematura.^{33,34}

El consumo de alcohol se ha asociado durante mucho tiempo con episodios de gota en pacientes susceptibles. Además, el consumo intenso y crónico de alcohol promueve la hiperuricemia al interferir con la excreción renal y la mayor producción de urato, y algunas bebidas alcohólicas, en especial la cerveza, sirven como fuente dietética de purina.¹¹ Los pacientes con gota tienen mayor prevalencia de hipotiroidismo, y los niveles de urato disminuyen con la institución del tratamiento hormonal sustitutivo, quizá por un mecanismo renal.³⁵

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de gota puede hacerse con certeza solo por la confirmación de cristales de urato monosódico en el líquido o tejido sinovial. La historia del paciente, el examen físico y los estudios de laboratorio pueden ser muy útiles para el diagnóstico.³⁶ La presentación típica de podagra en el varón de edad media con hiperuricemia conocida puede ser suficiente para realizar el diagnóstico de gota, en especial si existe buena respuesta a la colchicina. Deben buscarse depósitos nodulares en el olécranon y cara dorsal de los dedos, en especial en los pacientes con historia crónica de problemas articulares. Los pacientes con gota pueden tener una concentración normal de urato sérico en el momento del ataque. Sin embargo, con la mayoría de los pacientes la revisión de los registros previos pueden revelar historia de hiperuricemia crónica. Las radiografías rara vez son útiles en el momento del episodio agudo, a menos que hayan ocurrido episodios previos en la misma región y que, después de años de enfermedad, puedan observarse erosiones bien definidas dentro o alrededor de las articulaciones, con el borde colgante característico.

La detección de cristales de urato en forma de aguja y con birrefringencia negativa en el líquido sinovial examinado bajo microscopía de luz polarizada constituye el diagnóstico definitivo. Aunque esta prueba se realiza mejor cuando el líquido se obtiene en un episodio agudo, la aspiración de líquido sinovial de articulaciones afectadas en forma previa o de un nódulo subcutáneo que se sospecha es un tofo puede ser útil.³⁷ El líquido sinovial debe ser examinado por alguien con experiencia en la detección de cristales porque las personas no experimentadas pueden no reconocerlos.

Debe pensarse en otros diagnósticos alternativos en todos los pacientes con sospecha de gota. La artritis aguda puede ser causada por infección, otras artropatías inducidas por cristales u otras enfermedades. En algunos pacientes se requiere tinción de Gram y cultivo del líquido, así como radiografías, para descartar estos padecimientos. La gota puede acompañarse de fiebre, en especial en los episodios poliarticulares, y debe tomarse como posibilidad en los pacientes con sospecha de artritis bacteriana aguda con cultivos negativos.¹⁹ Además, pueden coexistir gota e infección en la misma articulación, lo que dificulta las decisiones terapéuticas. Por lo tanto, es indispensable cultivar el líquido sinovial en cualquier paciente que se sospecha tiene gota asociada con fiebre o líquido sinovial de aspecto purulento. La seudogota [*ver adelante*, Seudogota (Enfermedad por depósito de pirofosfato dihidratado de calcio)] puede causar una monoartritis u oligoartritis semejante a la gota. Las radiografías en estos pacientes pueden mostrar condrocalcinosis y los cristales de PPDC en el líquido sinovial se distinguen con facilidad

de los cristales de urato. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener gota y pseudogota en la misma articulación.

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con gota incluyen la terminación del episodio agudo, la prevención de episodios futuros durante el periodo intercrítico, la evaluación de factores asociados y el tratamiento hipouricémico a largo plazo [*ver tabla 2*].³⁸ Cada aspecto del tratamiento debe considerarse en forma independiente y no debe existir confusión entre los esfuerzos por suprimir la inflamación en los episodios agudos y los dedicados a disminuir los niveles de urato en suero, a reducir la frecuencia de los ataques y a prevenir complicaciones futuras.

Tabla 2 Tratamiento de la gota

<i>Fase de tratamiento</i>	<i>Procedimiento</i>	<i>Comentarios</i>
Tratamiento del ataque agudo	Administrar fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (indometacina y otros)	Ideal para pacientes sanos sin enfermedad gastrointestinal o renal Usar con precaución por periodos limitados y en dosis bajas en pacientes con condiciones comórbidas y en ancianos
	Administrar esteroides o corticotropina (intrarticular, oral, parenteral)	Preferible en ancianos y en los que tienen padecimientos concomitantes Usar con precaución en diabéticos
	Administrar colchicina oral	Util dos a tres veces por día para los episodios leves, las dosis más altas suelen no tolerarse Usar con precaución en ancianos y pacientes con hepatopatía Rara vez está indicada la preparación intravenosa
Intervalo de seguimiento y evaluación	Administrar profilaxis para episodios recurrentes (colchicina oral o AINE)	Usar en dosis bajas, con precaución, en pacientes con nefropatía
	Determinar la presencia de causas secundarias o que contribuyen	Identificar si existe enfermedad renal subyacente, uso de fármacos concomitantes, problemas dietéticos u otras enfermedades
	Determinar la presencia de condiciones asociadas	Identificar obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes o uso de alcohol
	Identificar al paciente como sobreproductor o hipoexcretor (recolección de orina de 24 horas para urato)	Hipoexcretor: > 700 mg/24 h Sobreexcretor: > 700 mg/24 h Sobreproductor importante: > 1,000 mg/24 h
	Revisar las indicaciones para el tratamiento hipouricémico a largo plazo	Gota tofácea Enfermedad articular erosiva Ataques frecuentes (más de 2-3/año) Hiperuricemia e hiperuricosuria marcada Litiasis renal e hiperuricemia persistente
Tratamiento para la hiperuricemia crónica	Administrar alopurinol	Usar en sobreproductores e hipoexcretores Ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal

		Usar con precaución en pacientes con erupciones cutáneas y en los que presentan hipersensibilidad
	Administrar fármacos uricosúricos (probenecid y sulfinpirazona)	Usar en hipoexcretors con función renal normal Contraindicado en pacientes con historia de cálculos renales

Gota aguda

El tratamiento de la gota aguda debe iniciarse lo más pronto posible. Los agentes disponibles para terminar con el episodio agudo incluyen colchicina, antiinflamatorios no esteroides (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y esteroides. Cada agente tiene un perfil específico de toxicidad, con ventajas y desventajas aplicables a las circunstancias individuales. La salud general del paciente y otros problemas médicos, en especial la enfermedad renal y gastrointestinal, suelen dirigir la elección entre las alternativas. La ACTH y los esteroides se han administrado recientemente en pacientes con múltiples padecimientos por su relativamente bajo perfil de toxicidad.

La colchicina se ha usado por siglos para tratar los ataques agudos de gota. Administrada en dosis orales de 0.6 a 1.2 mg al inicio, seguida de 0.6 mg cada 2 horas, alivia la mayoría de los episodios en 12 a 24 horas. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sufren náusea, vómito, dolor abdominal y diarrea con estas dosis. La colchicina debe administrarse con precaución en ancianos y debe evitarse en enfermos con insuficiencia hepática o renal y pacientes que ya estén en tratamiento con colchicina por tiempo prolongado.³⁹ Se ha usado la colchicina intravenosa para los episodios agudos, pero la posibilidad de supresión de la médula ósea y otros efectos tóxicos sistémicos obligan a restringir la dosis, e incluso en algunos países no está disponible en esta presentación.⁴⁰

Los AINE son útiles en la mayoría de los pacientes con gota aguda y siguen siendo los agentes de elección para los pacientes jóvenes y sanos sin enfermedades concomitantes. La indometacina ha sido el agente más empleado durante años y suele comenzar a proporcionar alivio en horas después de la dosis oral inicial. La mayoría de los AINE son comparables en eficacia, aunque los estudios que comparan a los AINE en la gota aguda son pocos. El uso de todos los AINE está limitado por los riesgos de úlcera gástrica y gastritis, insuficiencia renal aguda, retención de líquidos, interferencia con tratamiento antihipertensivo y, en ancianos, problemas cognitivos. La aspirina suele evitarse por su efecto variable y relacionado con la dosis sobre la excreción de uratos.

Los esteroides se han empleado cada vez más para el tratamiento de la gota aguda en los últimos años.⁴¹ Los esteroides intrarticulares después de la artrocentesis son muy útiles para proporcionar alivio, especialmente en caso de derrames importantes, en los que la aspiración inicial de líquido causa alivio

rápido del dolor y tensión en la articulación afectada. La dosis del esteroide triamcinolona depende del tamaño de la articulación, variando de 5 a 10 mg en las articulaciones pequeñas de las manos o pies a 40 o 60 mg para articulaciones más grandes, como las rodillas. Los esteroides sistémicos pueden ser útiles también en los pacientes en los que no pueden usarse colchicina o AINE o en los pacientes con episodios poliarticulares. Se ha demostrado que tanto la prednisona (iniciando con 40 a 60 mg al día con reducción gradual) y las inyecciones intramusculares de ACTH (40 unidades) o triamcinolona (40 a 60 mg) son tan eficaces como los AINE para el tratamiento de la gota aguda. En la mayoría de los estudios de esteroides sistémicos para gota aguda, solo una pequeña proporción de pacientes requirió repetir el tratamiento por episodios de recurrencia en los primeros días después del tratamiento.

Intervalo de seguimiento y evaluación

Los pacientes persisten con mayor riesgo de otro ataque de gota durante varias semanas después de la resolución del episodio inicial, y debe usarse profilaxis con dosis pequeñas de colchicina o AINE en la mayoría de los casos. La colchicina (0.6 mg una o dos veces al día) previene los episodios en más del 80 por ciento de los pacientes. La profilaxis debe continuarse por 1 o 2 meses después del episodio agudo, por varios meses en los pacientes con historia de ataques frecuentes, y cuando se inicien los fármacos hipouricemiantes.⁴² La dosis de colchicina debe reducirse o la duración del tratamiento acortarse en los pacientes con menor función renal porque se ha reportado mielosupresión y mioneuropatía en los pacientes que usan colchicina en dosis bajas por tiempo prolongado y tienen depuración de creatinina de menos de 50 ml/min.⁴³

Después de un episodio agudo de gota el paciente debe ser vigilado por la posibilidad de ataques recurrentes, investigando causas potenciales de la hiperuricemia. La medición de la excreción de urato en orina de 24 horas ayuda a clasificar a los pacientes como sobreproductores o hipoexcretors, lo que permite identificar el tratamiento óptimo para disminuir los niveles séricos de urato, cuando está indicado.¹ Si la excreción de urato es mayor de 700 mg/día, el alopurinol será el agente más adecuado para disminuir los niveles de urato, al reducir su producción, mientras que si los niveles de excreción son bajos serán útiles los uricosúricos.

Durante este periodo la revisión de la salud general del paciente puede revelar padecimientos concomitantes, uso de fármacos y hábitos que pueden contribuir a la hiperuricemia. En especial, el consumo de alcohol debe analizarse como un factor importante en la hiperuricemia y precipitación de los episodios. La revisión de la dieta del paciente puede revelar ingesta abundante de alimentos ricos en purinas, como carnes rojas, mariscos o algunas leguminosas u otros vegetales. La restricción dietética puede ser un adyuvante útil para algunos pacientes, aunque el contenido de purinas de la dieta suele contribuir en solo alrededor de 1.0 mg/dl a la concentración de urato en sangre.³⁸ Además, el periodo intercrítico es un momento excelente para evaluar obesidad, hiperlipidemia e hipertensión, que con frecuencia acompañan a la gota y son factores de riesgo importantes y corregibles para la muerte cardiovascular prematura.

Hiperuricemia crónica

En general, los pacientes con hiperuricemia asintomática no deben tratarse con agentes hipouricemiantes. Sin embargo, los pacientes con hiperuricemia marcada (niveles > 10 mg/dl) o hiperuricosuria (> 1,000 mg/24 h) deben ser vigilados con cuidado en busca de manifestaciones de gota o cálculos renales. Debe considerarse el tratamiento farmacológico para disminuir los niveles de urato en los pacientes que han tenido gota demostrada por la presencia de cristales, ataques recurrentes, e hiperuricemia persistente a pesar de los esfuerzos por identificar y corregir los factores contribuyentes. La mayoría de los pacientes que han tenido dos o tres episodios y que tienen tofos o evidencia radiográfica de daño articular deben tratarse con hipouricemiantes si aceptan cumplir un esquema terapéutico a largo plazo. La reducción de los niveles de urato hasta el rango normal (i.e., < 6,0 mg/dl) evita los episodios futuros y permite la resorción de los tofos.³⁸ La colchicina en dosis bajas o los AINE pueden usarse para prevenir los ataques que pueden ocurrir durante varios meses después de iniciado el tratamiento hipouricemiante.⁴⁴

Los agentes que aumentan la excreción renal de urato (agentes uricosúricos) pueden usarse en los pacientes con función renal normal y sin historia de nefrolitiasis que tienen excreción de urato menor de 700 mg/día. El probenecid (1 a 2 g/día) es el agente más empleado, aunque también puede usarse la sulfipirazona (hasta 400 a 800 mg/día). Ambos agentes son de uso limitado en los pacientes con menor función renal y se asocian con riesgo de formación de cálculos renales. El aumento en el volumen urinario y la alcalinización con bicarbonato disminuyen este riesgo. Hasta el 25 por ciento de los pacientes no se controla bien con el tratamiento uricosúrico.

El alopurinol, el único inhibidor de la xantina oxidasa disponible, reduce los niveles de urato en suero en casi todos los pacientes constantes y puede usarse en sobreproductores o hipoexcretors. La dosis estándar es de 300 mg al día en pacientes con función renal normal, aunque algunos pacientes pueden requerir hasta 600 mg para lograr niveles de urato óptimos. La dosis debe reducirse a 200 mg en pacientes con velocidad de filtración glomerular (VFG) menor de 60 ml/min y a 100 mg si la VFG es menor de 30 ml/min. La dosis de algunos otros fármacos, en especial de azatioprina, debe disminuirse en los pacientes que reciben alopurinol porque el segundo inhibe su metabolismo. En alrededor del 2 por ciento de los pacientes que reciben alopurinol se desarrolla una erupción de hipersensibilidad que progresa a una dermatosis exfoliativa severa en un número pequeños de enfermos.⁴⁵ Esta reacción es más frecuente en pacientes que reciben ampicilina o que tienen insuficiencia renal. Algunas erupciones pueden asociarse con un síndrome de vasculitis, hepatitis y enfermedad renal intersticial, con un riesgo de mortalidad del 20 por ciento, según algunas series. Debido a esto, el alopurinol debe suspenderse en cualquier paciente que sufra una erupción cutánea. Este puede reiniciarse en los pacientes si la erupción es leve. Además, los esquemas de desensibilización oral o parenteral han sido útiles en algunos pacientes, pero deben emplearse con precaución.

Seudogota (enfermedad por depósito de pirofosfato dihidratado de calcio)

DEFINICION Y CLASIFICACION

Los cristales de PPDC pueden depositarse dentro y alrededor de las articulaciones y se caracterizan por calcificación del cartílago articular, meniscos, sinovia y otros tejidos periarticulares. McCarty y colaboradores describieron por vez primera los cristales de PPDC en el líquido sinovial de pacientes con episodios que parecían gota en 1962.² Usaron el término pseudogota para esta nueva artropatía, que se caracteriza por calcificaciones intrarticulares (condrocalcinosis), cristales en el líquido sinovial y artropatía aguda. Desde entonces, otras manifestaciones clínicas y procesos patológicos se han asociado con los cristales de PPDC. Por lo tanto, el término enfermedad por cristales de PPDC se usa para incluir las diversas manifestaciones clínicas que son parte de un mismo síndrome clínico general.

EPIDEMIOLOGIA

La enfermedad por depósito de PPDC suele ser un padecimiento de ancianos. La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico es de 70 años.⁴⁶ La prevalencia de la condrocalcinosis articular es muy baja en personas menores de 40 años, pero aumenta con la edad y es bastante común en poblaciones de edad avanzada. Cuando se obtienen múltiples estudios radiológicos, la prevalencia demostrada en la población general es del 10 a 15 por ciento en los pacientes entre 65 y 75 años de edad y de más del 40 por ciento en mayores de 80 años.^{47,48} El depósito de PPDC ocurre en hombres y mujeres en distribución diferente según varios estudios, pero no parece existir un predominio franco de género. Se ha reportado mayor prevalencia de depósito de PPDC en ciertas enfermedades y grupos familiares.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Las bases metabólicas para la formación y depósito de PPDC se conoce menor que las de los cristales de urato. La formación de cristales de PPDC ocurre casi en forma exclusiva en el tejido articular y periarticular, casi siempre cerca de la superficie de los condrocitos.^{46,49} Esta aumenta por los niveles elevados de calcio o pirofosfato (PPi) en los tejidos locales o por factores locales en la matriz del cartílago que promueven la formación de cristales. Un sustrato anormal en la matriz de colágena y proteoglucanos, así como variaciones en el contenido mineral, pueden promover el depósito de cristales. Las elevaciones locales de PPi parecen relacionarse a actividad exagerada de una enzima de la superficie celular (ectoenzima) conocida como pirofosfohidrolasa de trifosfato de nucleósido (NTPPH, por sus siglas en inglés, n. del t.), que cataliza la hidrólisis extracelular del ATP. Además, parte del exceso de la producción de PPi puede tener lugar dentro de la célula por la NTPPH o como un metabolito de los proteoglucanos celulares y la síntesis proteica. Otros factores que pueden contribuir al exceso de PPi y la formación de cristales incluyen menor actividad de pirofosfatasa, detritos celulares, matriz colágena anormal e incluso la influencia local de factores de crecimiento (factor transformador de crecimiento y factor de crecimiento semejante a insulina). Los mecanismos por los que los cristales de PPDC inducen inflamación parecen ser semejantes a los observados en la gota.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y VARIANTES

La mayoría de las articulaciones con condrocalcinosis radiológica están asintomáticas, aunque son más comunes los síntomas articulares sutiles en los pacientes asintomáticos con condrocalcinosis que en los que no la tienen.⁵⁰ Desde el punto de vista clínico el depósito sintomático de PPDC puede tener una de varias formas que tiende a presentarse en forma aguda o crónica, simulando otras artropatías.

Seudogota aguda

Laseudogota aguda es ligeramente más común en varones que en mujeres. Los ataques de esta forma de enfermedad por depósito de PPDC suelen ser agudos, aumentando en intensidad en 12 a 36 horas y durante algunos días a semanas. La mayoría de los episodios agudos deseudogota son menos intensos que los de gota. La articulación más afectada es la rodilla (en la mitad de los pacientes), seguida de la muñeca y el tobillo. En raros casos pueden observarse ataques en la primera articulación metatarsofalángica.⁴⁶ Las articulaciones afectadas previamente se afectan más en los episodios subsecuentes. Los ataques pueden ocurrir en racimos durante periodos cortos y en algunos pacientes los cuadros son poliarticulares. Es común la leucocitosis moderada en el líquido sinovial, y las elevaciones marcadas simulan una artritis séptica en algunos pacientes. Se ha descrito fiebre leve y leucocitosis, pero no con tanta frecuencia como en la gota.⁵¹ Entre los ataques las articulaciones suelen ser asintomáticas hasta que existe osteoartritis concomitante. Como en la gota, los episodios deseudogota parecen ser precipitados en algunos pacientes por eventos estresantes, como cirugía, traumatismos y enfermedades concomitantes.

Artritis crónica semejante a la reumatoide

El 5 a 10 por ciento de los pacientes con enfermedad por depósito de PPDC presentan un proceso poliarticular indolente, simétrico e inflamatorio que recuerda a una artritis reumatoide. En este grupo de pacientes se observa inflamación crónica, rigidez matinal y afección predominante de la muñeca y la rodilla. Debido a la relativamente alta frecuencia de condrocalcinosis incidental y factor reumatoide positivo en los ancianos, puede ser difícil distinguir el depósito de PPDC de la artritis reumatoide. La historia de exacerbaciones agudas en estos pacientes puede sugerir la primera opción, mientras que la presencia de nódulos subcutáneos y los factores reumatoides muy altos favorecen el diagnóstico de artritis reumatoide.

OSTEOARTRITIS Y DEPOSITO DE PPDC

Alrededor de la mitad de los pacientes con depósito de PPDC tienen artropatía degenerativa que afecta múltiples articulaciones, por lo general con un patrón simétrico. Las mujeres predominan en este grupo de pacientes.⁴⁶ Las rodillas son las articulaciones más afectadas, seguidas por las muñecas, articulaciones metacarpofalángicas, caderas, columna y hombros. La osteoartritis asociada con PPDC puede distinguirse de la osteoartritis típica por la presencia de cambios en articulaciones atípicas, como las muñecas, codos y hombros. Algunos pacientes en este grupo pueden no tener condrocalcinosis, pero se

encuentran cristales de PPDC en el líquido sinovial de la mayoría de estos pacientes que no tienen datos radiográficos. Además, las características radiográficas de afección patelofemoral y las erosiones en la corteza femoral son sugestivas de depósito de PPDC.⁵²

Trastornos asociados con enfermedad por depósito de PPDC

La mayoría de los casos de depósito de PPDC son esporádicos. Sin embargo, se han reportados algunos pacientes con formas familiares de la enfermedad y trastornos metabólicos asociados. La mayoría de las formas familiares tienen un patrón de transmisión autosómico dominante, pero muestran diversas presentaciones clínicas.⁵³ Se han reportado asociaciones con varios trastornos endócrinos y metabólicos, muchos de los cuales quizá representen solo una coincidencia por el grupo de edad afectado [ver tabla 3]. Existen asociaciones definitivas entre la enfermedad por depósito de PPDC y la hemocromatosis, el hiperparatiroidismo, la hipofosfatasa y la hipomagnesemia. En 1964 se reportó por primera vez una forma de artritis característica asociada con hemocromatosis.⁵⁴ Esta artropatía es semejante a la osteoartrosis y a la artritis reumatoide y puede ser la manifestación inicial en algunos pacientes. Las articulaciones más afectadas son las metacarpofalángicas (principalmente la segunda y tercera), las muñecas, y las caderas, y los cambios radiológicos consisten en osteofitos en forma de gancho en las cabezas de los metacarpianos. Se ha descrito depósito de PPDC en el 20 a 30 porciento de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, principalmente en ancianos. Se han observado ataques agudos de pseudogota después de la paratiroidectomía, que suelen ser la primera manifestación de depósito de PPDC en estos pacientes.⁵⁵

Tabla 3 Condiciones asociadas con enfermedad por depósito de pirofosfato dihidratado de calcio *	
Asociación definitiva	Asociación posible o dudosa
• Hemocromatosis • Hiperparatiroidismo • Hipofosfatasa • Hipomagnesemia	• Gota • Hipocalcemia hipocalciúrica familiar • Acromegalia • Raquitismo hipofosfatémico ligado al X • Articulaciones neuropáticas • Amiloidosis • Traumatismos
Asociación probable	
• Hipotiroidismo	

Ver referencias 45, 49 y 53.

* Como pseudogota o condrocalcinosis radiográfica

DIAGNOSTICO

La aspiración del líquido sinovial y la búsqueda de cristales son indispensables para el diagnóstico. El líquido sinovial en la pseudogota suele ser inflamatorio, pero puede ser hemorrágico. La regla es que la cuenta de leucocitos sea de alrededor de 10,000 a 20,000 células /mm³, pero en la articulaciones pequeñas, como en la muñeca, se han observado cuentas muy altas. El líquido sinovial debe examinarse primero bajo microscopía regular porque los cristales de PPDC tienen una birrefringencia positiva débil bajo microscopía polarizada y pueden pasar inadvertidos. Los cristales son romboides o en forma de bastón y pueden ser intra o extracelulares [ver figura 4]. Debido a su birrefringencia débil, los cristales de PPDC pueden no observarse al inicio, de modo que es indispensable que alguien con experiencia examine el líquido.

Figura 4
Cristales de pirofosfato dihidratado de calcio

Los estudios radiográficos de las articulaciones afectadas suelen revelar condrocalcinosis en el cartílago articular. El fibrocartílago de los meniscos de las rodillas [ver figura 5a] o el ligamento triangular de la articulación radiocubital en la muñeca [ver figura 5b] pueden mostrar calcificaciones lineales o puntiformes, y pueden observarse cambios semejantes en la sínfisis del pubis, el hombro, la cadera y los discos intervertebrales. También puede observarse calcificación lineal del cartílago hialino en estas articulaciones. Otros datos pueden incluir angostamiento y esclerosis de las articulaciones radiocarpiana y patelofemoral, erosiones de la cortical femoral en la rodilla y calcificaciones extrarticulares que afectan tendones o ligamentos.

<table border="1"><tr><td>Figura 5a</td></tr><tr><td>Cambios radiográficos en condrocalcinosis</td></tr></table>	Figura 5a	Cambios radiográficos en condrocalcinosis	<table border="1"><tr><td>Figura 5b</td></tr><tr><td>Cambios radiográficos en condrocalcinosis</td></tr></table>	Figura 5b	Cambios radiográficos en condrocalcinosis
Figura 5a					
Cambios radiográficos en condrocalcinosis					
Figura 5b					
Cambios radiográficos en condrocalcinosis					

TRATAMIENTO

El tratamiento del paciente con pseudogota es semejante al del paciente con gota aguda, y el objetivo principal del mismo es controlar la reacción inflamatoria aguda.⁵⁶ El reposo de la articulación o articulaciones inflamadas y la administración de AINE o de esteroides intrarticulares suelen ser la base

del tratamiento. La aspiración de la articulación suele ser suficiente para aliviar en forma significativa el dolor y la molestia en algunos pacientes. La colchicina es eficaz en los pacientes con pseudogota aguda, pero debe usarse con precaución en pacientes mayores. En dosis bajas, 0.6 mg una o dos veces al día, puede ser útil para prevenir episodios subsecuentes.⁵⁷ En algunos pacientes la ACTH intramuscular o subcutánea (40 unidades) o la triamcinolona intramuscular (60 mg) puede controlar la reacción inflamatoria aguda.⁵⁸ Para los pacientes con dolor e inflamación crónicos la fisioterapia, los analgésicos y los AINE constituyen buenas alternativas de manejo. Debe considerarse la evaluación del paciente buscando alteraciones metabólicas subyacentes, en especial hemocromatosis e hiperparatiroidismo. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento exitoso de estos padecimientos altere el curso clínico o radiográfico de la enfermedad por depósito de PPDC.

Otras formas de artritis asociadas a cristales

DEPOSITO DE FOSFATO BASICO DE CALCIO

Se han identificado un grupo de cristales semejantes a apatita (fosfato básico de calcio) en los líquidos sinoviales y tejidos articulares y periarticulares en diversos trastornos musculoesqueléticos. Estos pueden encontrarse en el 30 a 60 por ciento de los líquidos sinoviales de pacientes con osteoartritis y pueden contribuir al proceso inflamatorio de baja intensidad de la osteoartritis típica.⁵⁹ Se ha descrito una artropatía destructiva severa del hombro y la rodilla que afecta principalmente mujeres ancianas, como el síndrome de hombro-rodilla de Milwaukee.⁶⁰ Este proceso se asocia con degeneración y ruptura del manguito rotador, inestabilidad articular y calcificación periarticular. El líquido sinovial puede ser serosanguíneo contener algunas células, y pueden aparecer cristales de hidroxapatita como acúmulos o pueden observarse como monedas intracelulares, pero no son birrefringentes bajo la luz polarizada. El tratamiento de esta condición es difícil, pero la aspiración articular y las inyecciones de esteroides intrarticulares han sido útiles en algunos pacientes.

Los cristales de fosfato básico de calcio también se asocian con periartritis calcificada aguda que puede afectar el hombro u otras áreas periarticulares. En los pacientes con este problema se encuentran depósitos periarticulares calcificados en el hombro, cerca del trocánter lateral de la cadera, alrededor de las muñecas, dedos o rodillas, en el tobillo o pies. Estos depósitos pueden distinguirse radiográficamente al comienzo de los ataques, pero con frecuencia desaparecen en semanas. Los AINE y los esteroides inyectados en forma local pueden ser útiles para tratar esta condición.

OTROS CRISTALES ENCONTRADOS EN EL LIQUIDO SINOVIAL

Se han descrito otros cristales en el líquido sinovial. Pueden observarse cristales de colesterol en algunos derrames crónicos, y con más frecuencia se asocian con derrames crónicos en bursas reumatoides.⁶¹ También se han observado otros cristales de lípidos después del traumatismo articular y un tipo de cristal lípido que recuerda a una cruz de Malta y que puede ser el responsable de una reacción inflamatoria aguda en casos raros. Además, se han encontrado cristales de oxalato de calcio en el líquido

sinovial de pacientes con nefropatía terminal.⁶³ El significado patogénico de cada uno de estos tipos de cristales es incierto, por lo que es muy probable que representen un fenómeno secundario incidental.

Bibliografía

1. McCarty DJ, Hollander JL: Identification of urate crystals in gouty synovial fluids. *Ann Intern Med* 54:452, 1961
2. McCarty DJ, Kohn NN, Faires JS: The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritis patients: the "pseudogout syndrome": I. Clinical aspects. *Ann Intern Med* 56:711, 1962
3. Wyngaarden JB, Kelley WN: Gout and Hyperuricemia. Grune & Stratton, New York, 1976
4. Boss GR, Seegmiller JE: Hyperuricemia and gout: classification, complications and management. *N Engl J Med* 300:1459, 1979
5. Roubenoff R: Gout and hyperuricemia. *Rheum Dis Clin North Am* 16:539, 1990
6. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, et al: Gout and coronary artery disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol* 41:237, 1988
7. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, et al: Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 16:427, 1989
8. Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, et al: Racial differences in the incidence of gout. *Arthritis Rheum* 38:628, 1995
9. MacFarlane DG, Dieppe PA: Diuretic-induced gout in elderly women. *Br J Rheumatol* 24:155, 1985
10. Ter Borg EJ, Rasker JJ: Gout in the elderly, a separate entity? *Ann Rheum Dis* 46:72, 1987
11. Kelley WN, Wortmann RL: Gout and hyperuricemia. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1997, p 1313
12. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO: Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 82:421, 1987

13. Scott JT, Higgins CS: Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 51:259, 1992
14. Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, et al: Cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 321:287, 1989
15. Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, et al: Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med* 92:141, 1992
16. Morton NE: Genetics of hyperuricemia in families with gout. *Am J Med Genet* 4:103, 1979
17. Simkin PA: The pathogenesis of podagra. *Ann Intern Med* 86:230, 1977
18. Fam AG, Stein J, Rubenstein J: Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol* 23:684, 1996
19. Hadler NM, Franck WA, Bress NM, et al: Acute polyarticular gout. *Am J Med* 56:715, 1974
20. Gutman AB: Gout. *Textbook of Medicine*. Beeson PB, McDermott W, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1963, p 1255
21. Gutman AB: The past four decades of progress in the knowledge of gout with an assessment of the present status. *Arthritis Rheum* 16:431, 1973
22. Barthelemy CR, Nakayama DA, Carrera GF, et al: Gouty arthritis: a prospective radiographic evaluation of sixty patients. *Skeletal Radiol* 11:1, 1984
23. Yu T-F, Berger L: Renal disease in primary gout: a study of 253 gout patients with proteinuria. *Semin Arthritis Rheum* 4:293, 1975
24. Yu T-F, Berger L: Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med* 72:95, 1982
25. Tarng D-C, Lin H-Y, Shyong M-L, et al: Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 15:31, 1995
26. Fessel WM: Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med* 67:74, 1979
27. Pak CYC, Barilla DE, Holt K, et al: Effect of oral purine load and allopurinol on the crystallization of calcium salts in urine of patients with hyperuricosuric calcium urolithiasis. *Am J Med* 65:593, 1978
28. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, et al: Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *Am J Med* 68:486, 1980

29. Reynolds PP, Knapp MJ, Baraf HSB, et al: Moonshine and lead: relationship to the pathogenesis of hyperuricemia in gout. *Arthritis Rheum* 26:1057, 1983
30. Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, et al: Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout: influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol* 33:731, 1994
31. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H: Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 78:25, 1994
32. Cigolini M, Targher G, Tonoli M, et al: Hyperuricemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *Int J Obes* 19:92, 1995
33. Myers AR, Epstein FH, Dodge HJ, et al: The relationship of serum uric acid to risk factors in coronary heart disease. *Am J Med* 45:520, 1968
34. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al: Original contributions: hyperuricemia as a risk factor of coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 121:11, 1985
35. Erickson AR, Enzenauer RJ, Nordstrom DM, et al: The prevalence of hypothyroidism in gout. *Am J Med* 97:231, 1994
36. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al: Preliminary criteria for the classification of acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 20:895, 1977
37. Agudelo CA, Weinberger A, Schumacher HR, et al: Definitive diagnosis of gout by identification of urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Arthritis Rheum* 22:559, 1979
38. Emmerson BT: The management of gout. *N Engl J Med* 334:445, 1996
39. Roberts WN, Liang MH, Stern SH: Colchicine in acute gout: reassessment of risks and benefits. *JAMA* 257:1920, 1987
40. Wallace SL, Singer JZ: Systemic toxicity associated with the intravenous administration of colchicine: guidelines for use (review). *J Rheumatol* 15:495, 1988
41. Fam AG: Current therapy of acute microcrystalline arthritis and the role of corticosteroids. *J Clin Rheumatol* 3:35, 1997
42. Yu T-F: The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout: a reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum* 12:256, 1982

43. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, et al: Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 18:264, 1991
44. Bull PW, Scott JT: Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol* 16:1246, 1989
45. Ryan LM, McCarty DJ: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. *Arthritis and Allied Conditions*, 13th ed. Koopman WJ, Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p 2103
46. Hande KR, Noone RM, Stone WJ: Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 76:47, 1984
47. Wilkins E, Dieppe P, Maddison P, et al: Osteoarthritis and articular chondrocalcinosis in the elderly. *Ann Rheum Dis* 42:280, 1983
48. Doherty M, Dieppe P: Crystal deposition disease in the elderly. *Clin Rheum Dis* 12:97, 1986
49. Reginato AL, Reginato AM: Diseases associated with deposition of calcium pyrophosphate or hydroxyapatite. *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, et al, Eds. Philadelphia, WB Saunders Co, 1997, p 1352
50. Ellman MH, Levin B: Chondrocalcinosis in elderly persons. *Arthritis Rheum* 18:43, 1975
51. Bong D, Bennett R: Pseudogout mimicking systemic disease. *JAMA* 246:1438, 1981
52. Resnick D, Williams G, Weisman MH, et al: Rheumatoid arthritis and pseudo rheumatoid arthritis in calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Radiology* 140:615, 1981
53. Jones AC, Chuck AJ, Arie EA, et al: Diseases associated with calcium pyrophosphate deposition disease. *Semin Arthritis Rheum* 22:188, 1992
54. Schumacher HR Jr: Hemochromatosis and arthritis. *Arthritis Rheum* 7:41, 1964
55. Rynes RI, Merzig EG: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease and hyperparathyroidism: a controlled, prospective study. *J Rheumatol* 5:460, 1978
56. Agudelo CA: Crystal deposition diseases. *Treatment of the Rheumatic Diseases*. Weisman MH, Weinblatt ME, Eds. Philadelphia, WB Saunders Co, 1995, p 271
57. Alvarellos A, Spilberg I: Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol* 13:804, 1986

58. Roane DW, Harris MD, Carpenter MT, et al: Prospective use of intramuscular triamcinolone acetonide in pseudogout. *J Rheumatol* 24:1168, 1997
59. Halverson PB, McCarty DJ: Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Dis* 45:603, 1986
60. Halverson PB, Carrera GF, McCarty DJ: Milwaukee shoulder syndrome: fifteen additional cases and a description of contributing factors. *Arch Intern Med* 150:677, 1990
61. Wise CM, White RE, Agudelo CA: Synovial fluid lipid abnormalities in various disease states: review and classification. *Semin Arthritis Rheum* 16:222, 1987
62. Trostle DC, Schumacher HR Jr, Medsger TA Jr, et al: Lipid microspherule-associated acute monoarticular arthritis. *Arthritis Rheum* 29:1166, 1986
63. Hoffman GS, Schumacher HR, Paul H, et al: Calcium oxalate microcrystalline-associated arthritis in end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 97:36, 1982

Figuras

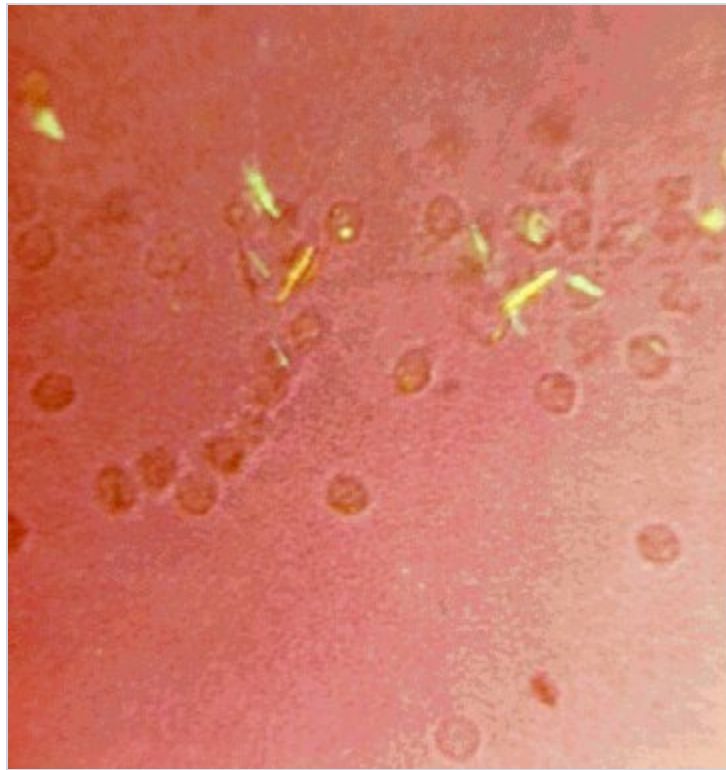


Figura 1a Cristales de urato monosódico La gota puede diagnosticarse por la demostración de cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa en el líquido sinovial examinado bajo microscopía de luz polarizada, ya sean libres (a) o dentro de leucocitos polimorfonucleares (b).

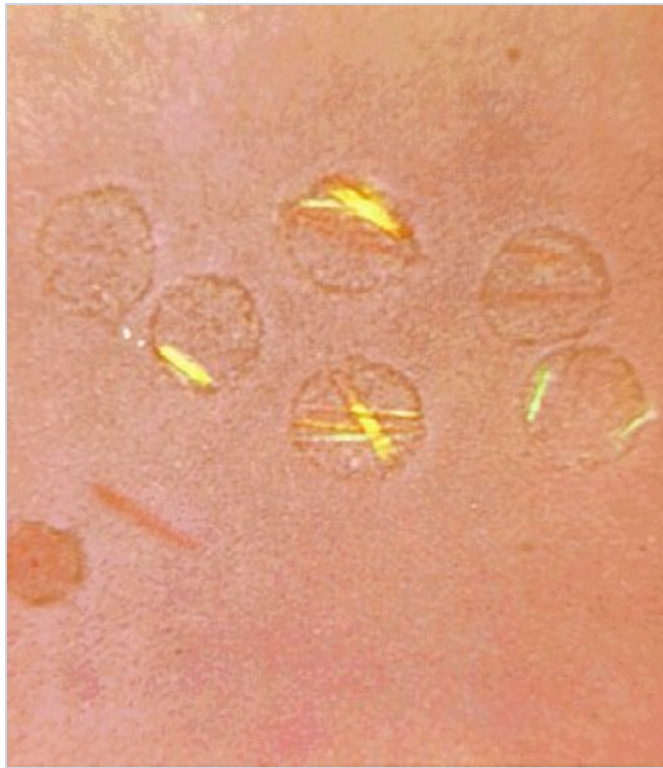


Figura 1b Cristales de urato monosódico La gota puede diagnosticarse por la demostración de cristales de urato monosódico con birrefringencia negativa en el líquido sinovial examinado bajo microscopía de luz polarizada, ya sean libres (a) o dentro de leucocitos polimorfonucleares (b).



Figura 2a Gota tofácea Gota tofácea, con inflamación crónica en y alrededor de las articulaciones de las manos causada por destrucción ósea y depósitos tofáceos en las manos (a). Los tofos también pueden encontrarse en áreas extrarticulares, como el pabellón auricular (b).



Figura 2b Gota tofácea Gota tofácea, con inflamación crónica en y alrededor de las articulaciones de las manos causada por destrucción ósea y depósitos tofáceos en las manos (a). Los tofos también pueden encontrarse en áreas extrarticulares, como el pabellón auricular (b).

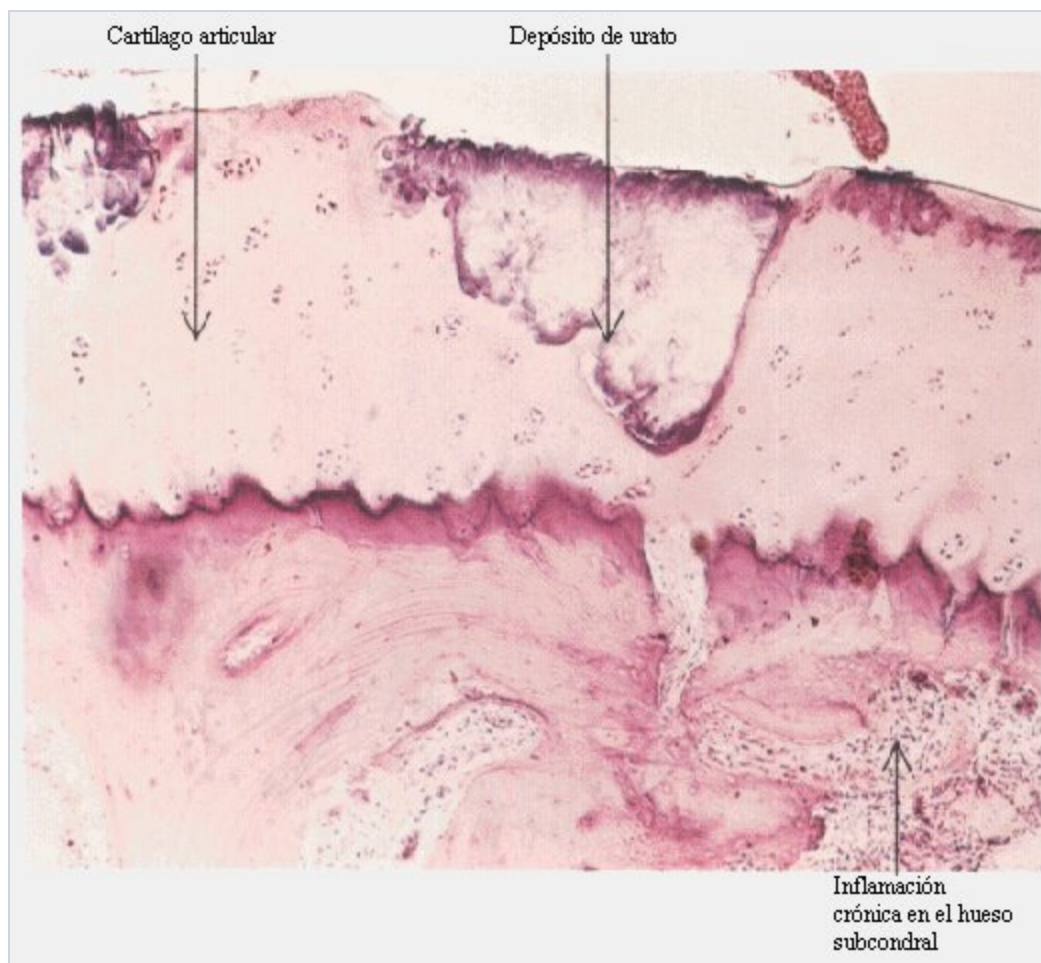


Figura 3 Depósitos de urato monosódico: microscopía Apariencia microscópica de los depósitos de urato monosódico que causan un defecto en el cartílago articular e inflamación crónica en el hueso subcondral.

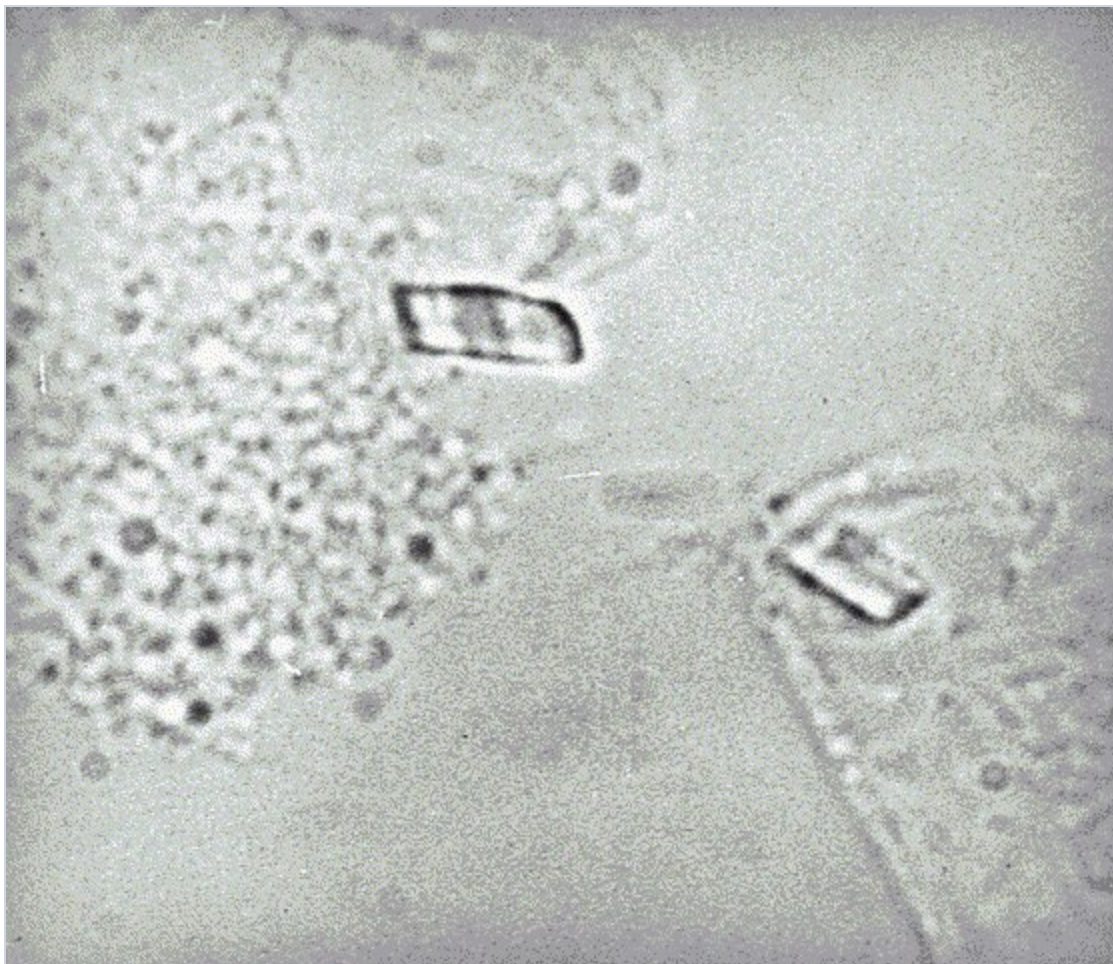


Figura 4 Cristales de pirofosfato dihidratado de calcio Los cristales de pirofosfato dihidratado de calcio típicos de pseudogota son romboides y exhiben birrefringencia débil positiva bajo la luz polarizada.



Figura 5a Cambios radiográficos en condrocalcinosis Radiografía típica de condrocalcinosis observada en enfermedad por depósito de PPDC, con evidencia de calcificación intrarticular en el menisco y cartílago hialino de la rodilla (a) y del cartílago triangular de la muñeca (b).



Figura 5b Cambios radiográficos en condrocalcinosis Radiografía típica de condrocalcinosis observada en enfermedad por depósito de PPDC, con evidencia de calcificación intrarticular en el menisco y cartílago hialino de la rodilla (a) y del cartílago triangular de la muñeca (b).