



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital General de México, O.D.
Servicio de Medicina Interna

“Gota tofácea. Factores asociados, caracterización y métodos de evaluación”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dr. Emmanuel Alejandro Maya Gutiérrez

Tutora de Tesis

Dra. Nora Janitzia Vázquez-Mellado Cervantes

Profesor titular

Dr. Antonio Cruz Estrada

Ciudad de México, julio de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

TESIS DE POSGRADO

“Gota tofácea. Factores asociados, caracterización y métodos de evaluación”

Dr. Emmanuel Alejandro Maya Gutiérrez
Residente de cuarto año
Medicina Interna
Hospital General de México

Profesor titular: Dr. Antonio Cruz Estrada
Jefe del Servicio de Medicina Interna
Hospital General de México
Titular del curso universitario de Medicina
Interna, Hospital General de México

Tutora: Dra. Nora Janitizia Vázquez-
Mellado Cervantes
Investigador D
Servicio de Reumatología
Hospital General de México

Agradecimientos

A la Dra. Janitzia, por la paciencia y la confianza.

A Gaby y Leonardo, por estar ahí.

Índice

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Introducción.....	7
Pacientes y métodos.....	8
Resultados.....	9
Discusión.....	13
Referencias bibliográficas.....	17

Resumen

OBJETIVOS. Determinar la frecuencia, características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con gota tofácea y definir los factores asociados con tofácea vs gota no tofácea. Evaluar la dureza de los tofos y la sensibilidad al cambio de algunas mediciones clínicas.

MÉTODOS. Estudio comparativo y descriptivo con pacientes que acudieron por primera vez a consulta de reumatología con diagnóstico de gota. Los pacientes fueron evaluados inicialmente y luego cada seis meses durante dos años, incluyendo datos socio-demográficos, clínicos, bioquímicos y de tratamiento.

RESULTADOS. 344 pacientes fueron incluidos (87% HGM, INCMNSZ 13%), el 97% eran hombres, el 67% tenían GT. La enfermedad inició a los 32.4 ± 12.4 años en el grupo GT vs 37.5 ± 13.5 años en el grupo GNT, la duración de la enfermedad al inicio del estudio fue de 14.7 ± 9.3 años vs 9.4 ± 9.5 años respectivamente. El número de los tofos en la consulta inicial fue de 9.6 ± 9.8 , el tamaño de los tofos fue 6.1 ± 3.6 cm, con 7.3 ± 1.6 puntos de dureza.

CONCLUSIÓN. Nuestros pacientes tienen gota a una edad más temprana, hay menor incidencia en las mujeres en comparación a lo reportado mundialmente. Los factores asociados con el desarrollo de GT fueron la edad de inicio menor; mayor duración de la enfermedad; nivel educativo y socioeconómico más bajo; mayor uso de los esteroides y niveles mayores de ácido úrico y creatinina; tener hipertensión y enfermedad renal. El tratamiento adecuado reduce el tamaño de los tofos, su dureza, el número de ataques agudos, el nivel de ácido úrico y mejora la capacidad funcional.

Palabras clave: gota tofácea, carga tofácea, evaluación clínica, medidas de desenlace, ácido úrico

Abstract

OBJECTIVES. Determine the frequency, clinical and sociodemographic characteristics of patients with tophaceous gout and define the factors associated with tophaceous vs non-tophaceous gout. Assess the hardness of tophi and sensitivity to change of some clinical measurements.

METHODS. Comparative and descriptive study involving patients who came for the first time at rheumatology consult with diagnosis of gout. Patients were initially assessed and then every six months for two years, including socio-demographic, clinical, biochemical and treatment data.

RESULTS. 344 patients were included (87% HGM, INCMNSZ 13%), 97% were men, 67% had TG. The disease started at 32.4 ± 12.4 years in the TG group vs 37.5 ± 13.5 years in the NTG group, the duration of the disease at inclusion in the study was 14.7 ± 9.3 years vs 9.4 ± 9.5 years respectively. The number of tophi in the initial visit was 9.6 ± 9.8 , the tophi size was 6.1 ± 3.6 cm, with 7.3 ± 1.6 points in hardness.

CONCLUSION. Our patients have gout at an early age, there is lower incidence in women compared to those reported worldwide. The factors associated with the development of TG were lower starting age; longer duration of disease; lower educational and socioeconomic level; greater use of steroids and high uric acid levels and creatinine; having hypertension and kidney disease. Proper treatment reduces the tophi size and their hardness, the number of acute attacks and uric acid; and improves functional capacity.

Keywords: Gout, tophaceous gout, tophaceous burden, clinical evaluation, outcomes measures, uric acid

Introducción

La gota es la causa más común de artritis inflamatoria en hombres (1,2). Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se desarrollan debido al depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones, los tejidos periarticular y subcutáneo. Los tofos son el signo cardinal de la gota avanzada, se desarrollan hasta en el 30% de los pacientes que no reciben tratamiento hipouricemiante tras un período de 5 años. Clínicamente los tofos, se observan como nódulos en el tejido subcutáneo, las articulaciones y los tendones (3,4). Los tofos palpables se encuentran con mayor frecuencia en las zonas expuestas a la presión o fricción. Mientras que en la piel, en los tendones y en las articulaciones superficiales tienden a ser firmes, aquellos ubicados en las bursas pueden coexistir a menudo con cantidades variables de derrame, lo que puede hacer difícil la evaluación clínica y su medición (5).

Actualmente, en los estudios clínicos de gota se utilizan varias herramientas de medición de los tofos (6), existen métodos sencillos de medición física de los tofos subcutáneos y métodos de imagen más complejos que permiten valorar el tamaño de los tofos intraarticulares (6,7). La iniciativa OMERACT (8) ha establecido siete dominios básicos esenciales para ser evaluados en los ensayos clínicos de la gota crónica y los instrumentos de medida correspondientes (9): urato sérico (laboratorio bioquímico de rutina), ataques de gota (ninguno aprobado), carga del tofo (medición con Vernier del eje largo de un tofo centinela), calidad de vida relacionada con la salud (SF-36), limitaciones en la actividad (HAQ), dolor (EVA-10 cm, subescala de dolor del SF-36) y la evaluación global del paciente (EVA-10 cm).

Un problema en particular a considerar, es el cambio en el tamaño del tofo índice (centinela) como resultado de mejoría, ya que se asume que, todos los tofos experimentan regresión a una tasa similar en respuesta a un tratamiento eficaz (3,4). Las

recomendaciones actuales sugieren alcanzar cifras de ácido úrico < 6 mg/dl (10-12) con el uso principalmente de hipouricemiantes, e incluso en algunos casos se proponen buscar lograr niveles < 5 mg/dl (13).

En este estudio se planteó determinar la frecuencia, características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con gota tofácea y definir los factores asociados a ésta vs gota no tofácea. Así mismo se determinó la dureza de los tofos y la sensibilidad al cambio de algunos métodos de medición clínica de los mismos.

Pacientes y métodos

Es un estudio de prospectivo anidado en la corte GRESGO (GRupo de ESTudio de Gota), que incluye a los pacientes con diagnóstico de gota [de acuerdo con criterios ACR (14) y los criterios clínicos CGD (15)], que acudieron a consulta de reumatología por primera vez en dos hospitales. El proyecto fue aprobado por los comités de ética e investigación locales y en la visita basal todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes fueron valorados por alguno de los reumatólogos participantes (EAH, MRG o JVM) y recibieron información verbal y escrita sobre gota y enfermedades asociadas.

La prescripción en la consulta inicial y en las subsiguientes visitas incluye: 1) modificaciones estilo de vida, dieta, ejercicio y reducción de peso y 2) tratamiento farmacológico incluyendo alopurinol u otro medicamento para reducir el nivel de ácido úrico, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), esteroides, colchicina y tratamiento de enfermedades asociadas, de acuerdo con las recomendaciones publicadas para el tratamiento de la gota (10-13).

Las visitas se realizan tan frecuentes como el estado clínico de cada paciente lo requiere, pero todos ellos fueron evaluados por lo menos cada 6 meses. En la consulta se realiza el

recuento de articulaciones dolorosas, inflamadas y limitadas al movimiento; el número de ataques agudos en los últimos seis meses, las evaluaciones clinimétricas incluyen el cuestionario HAQ (16), la EVA para el dolor y la evaluación global del estado de salud hecha por el paciente y el médico.

La presencia de síndrome metabólico y sus entidades asociadas se determinó de acuerdo con los criterios propuestos por el ATP III (17).

La tasa de filtrado glomerular (TFG) se determinó a través de depuración de creatinina en 24 horas y con el uso de la fórmula MDRD (18). La insuficiencia renal crónica (IRC) se asumió cuando la TFG fue ≤ 60 ml / min / 1,73 m².

Las variables demográficas, clínicas y bioquímicas fueron reportados con estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas y proporciones para las variables dicotómicas o nominales. Se utilizaron las pruebas de chi-cuadrado para comparar las variables categóricas y prueba de t para las continuas, en estas mismas hicimos correlaciones con fórmula de Pearson, se consideró un nivel de significancia estadística de 0,05 (ambos lados).

Resultados

Características clínicas y comorbilidades

Se incluyeron 344 pacientes vistos en dos centros hospitalarios (HGM 87%, INCMNSZ 13%), 66% del total presentaban gota tofácea (GT). Fueron hombres 97%. No hubo diferencia significativa en cuanto a la edad al momento de la primer consulta, para el grupo de GT fue a los 47.2 ± 12.6 años y para los pacientes con gota no tofácea (GNT) a los 47.0 ± 13.2 años. En promedio los pacientes del grupo GT presentaban 9.6 ± 9.8 tofos en la consulta inicial con una puntuación de HAQ de 0.5 ± 3.0 con diferencia significativa

en este apartado con respecto al grupo GNT. Las escalas visuales análogas de dolor y de evaluación del estado de salud hechas por el enfermo y el médico presentan mayor puntaje en el grupo de GT con los siguientes resultados: 5.0 ± 3.0 , 4.3 ± 2.8 y 5.1 ± 2.3 respectivamente. Entre ambos grupos los niveles de ácido úrico y de creatinina tenían diferencia estadísticamente significativa, sin embargo el filtrado glomerular calculado con la fórmula de MDRD fue semejante entre ellos (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes

	Gota tofácea (n=227)	Gota no tofácea (n=117)	p
Edad de inicio, años	32.4 (12.4)	37.5 (13.5)	0.001
Duración de la enfermedad, años	14.7 (9.3)	9.4 (9.5)	0.000
Número de tofos	9.6 (9.8)		
Articulaciones dolorosas	4.0 (6.7)	1.6 (2.9)	0.000
Articulaciones inflamadas	1.0 (2.2)	0.5 (1.2)	0.009
Articulaciones limitadas	6.6 (9.0)	0.7 (1.4)	0.000
Número de ataques desde la última visita	7.6 (11.5)	3.1 (4.1)	0.000
HAQ	0.5 (0.6)	0.2 (0.4)	0.000
EVA dolor	5.0 (3.0)	3.5 (3.2)	0.000
EVAES, paciente	4.3 (2.8)	2.9 (3.1)	0.000
EVAES médico	5.1 (2.3)	3.6 (2.2)	0.000
Ácido úrico, mg/dl	7.9 (2.5)	6.9 (2.9)	0.003
Creatinina, mg/dl	1.4 (1.3)	1.0 (0.3)	0.001
TFG por MDRD ml/min/m ²	68.9 (36.6)	72.6 (41.8)	NS
Nivel socioeconómico	8.3 (2.2)	8.9 (2.2)	0.042
Años de educación	8.8 (4.0)	10.4 (4.3)	0.001

Los resultados se expresan como medias y desviaciones estándar (DE), a menos que se indique lo contrario. HAQ: Health Assessment Questionnaire, EVA: escala visual análoga, EVAES: escala visual análoga del estado de salud, TFG: tasa de filtrado glomerular, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

Las comorbilidades más frecuentemente halladas en el estudio en orden de frecuencia fueron: hipertrigliceridemia (48%), hipertensión arterial (41%), obesidad (31%), enfermedad renal (16%), litiasis renal (16%) y diabetes (10%), pero sólo la hipertensión arterial y la enfermedad renal tienen diferencia estadísticamente significativa en la comparación de ambos grupos ($p=0.000$).

Características sociodemográficas

El nivel socioeconómico promedio fue de 8.5 ± 2.2 sin diferencia significativa entre ambos grupos. En cuanto a la escolaridad, se observó diferencia importante con 8.8 ± 4.0 vs 10.4 ± 4.3 años de estudio para pacientes con GT y GNT respectivamente.

Tratamientos previos y adherencia

Los tratamientos utilizados previo a la consulta inicial que se tomaron en cuenta en el estudio fueron: corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, colchicina, alopurinol y aspirina ≤ 300 mg/día; en el grupo de GT, esto representó para cada uno de los aspectos comentados un 55%, 84%, 57%, 72% y 6% respectivamente; observando una diferencia estadísticamente significativa con el uso de esteroides en forma oral o parenteral vs el grupo GNT ($p=0.000$), también tuvieron diferencia estadística aunque en menor medida, el uso de AINEs ($p=0.029$) y de colchicina ($p=0.012$).

La adherencia al tratamiento prescrito la mantuvo más del 60% de los participantes durante el seguimiento, mostrando una tendencia al alza conforme el desarrollo del estudio, alcanzando al final cifras mayores del 80%.

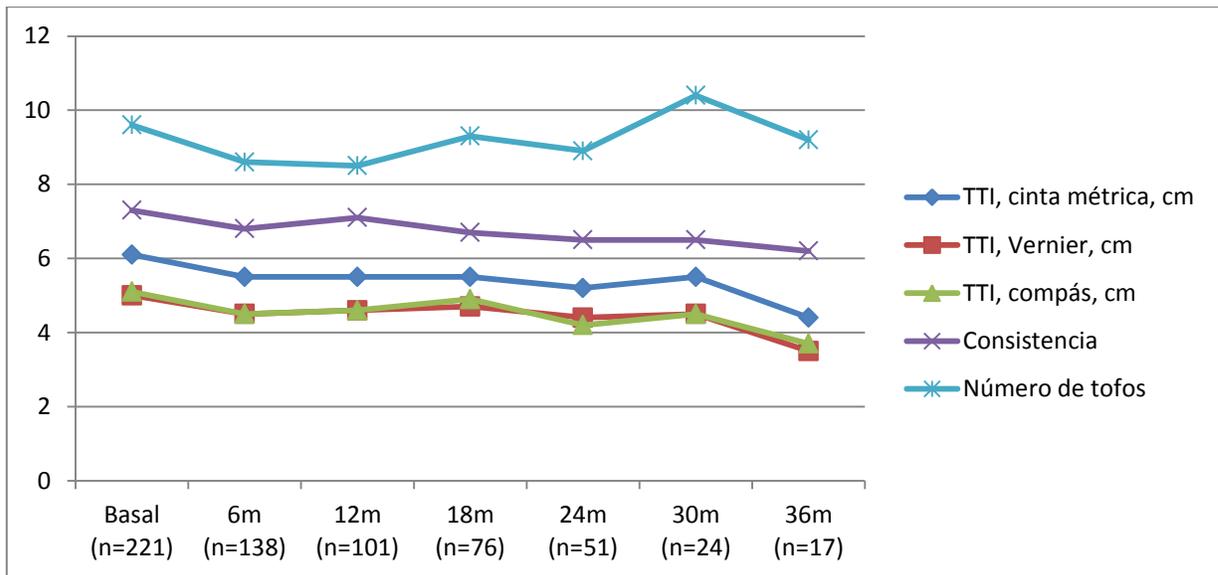
Evolución clínica del grupo de gota tofácea

La evolución a lo largo de los 3 años de seguimiento con respecto a las mediciones del tamaño tofo, la dureza, función renal, el estado funcional y el número de ataques agudos desde la última visita se resume en la Figura 1.

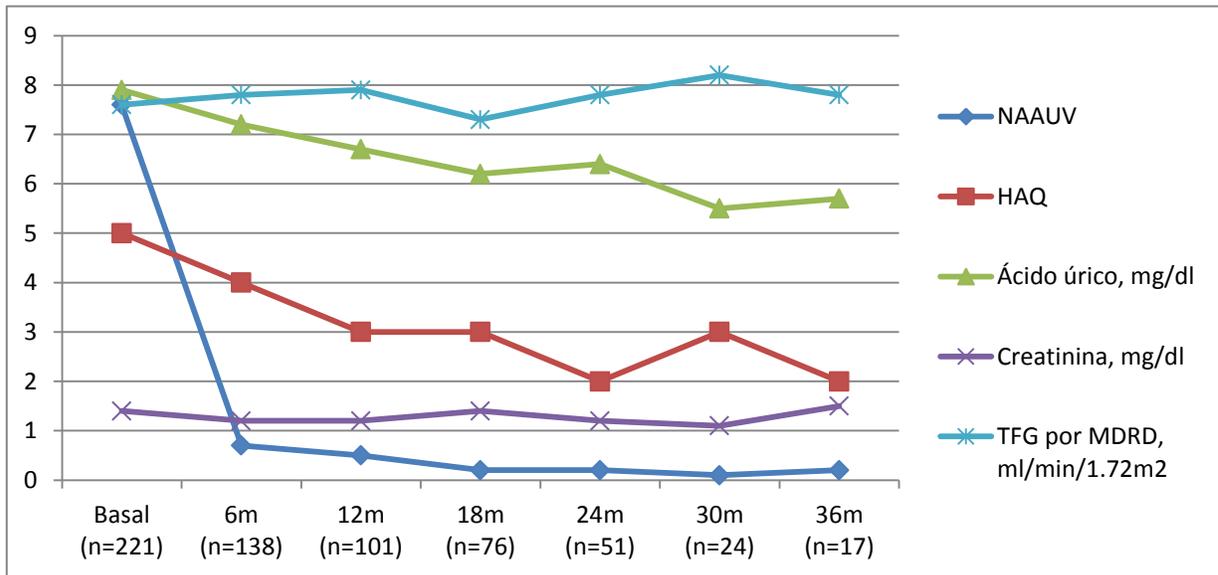
La medición con cinta métrica mostró una correlación de $r=0.931$ con el Vernier y de $r=0.942$ con el compás. La determinación de la dureza del tofo tuvo correlación con los otros instrumentos de medida, cinta métrica ($r=0.398$) Vernier ($r=0.357$) y compás ($r=0.360$).

Figura 1. Evolución clínica del grupo con gota tofácea

a



b



TTI: tamaño del tofo índice, NAAUV: número de ataques agudos desde la última visita, HAQ: Health Assessment Questionnaire, TFG: tasa de filtrado glomerular, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease. La puntuación de HAQ se multiplica por 10 y la de TFG se divide entre 10

Discusión

Los resultados continúan demostrando que nuestros pacientes presentan gota a edades más tempranas en comparación a otras poblaciones, tal como se había expuesto en un estudio previo (19 la enfermedad tiende a presentarse más precozmente en comparación a lo reportado hace casi 10 años. Nuevamente se corrobora la baja incidencia dentro del género femenino, con tan sólo el 3%. En la población estudiada es interesante observar que la proporción de pacientes con gota tofácea fue del 66%, que es mucho mayor en comparación a lo que se reporta en otros países (19-21). Los factores asociados a gota tofácea en contraparte a su variedad no tofácea estuvieron representados por: una edad de inicio menor, mayor duración de la enfermedad, menor escolaridad en años, menor nivel socioeconómico y cifras mayores de ácido úrico y creatinina así como mayor uso de esteroides, en gran parte por autoprescripción en formulaciones tanto orales como

parenterales y a dosis inadecuadas, lo cual está en relación a lo descrito en estudios anteriores (22).

Las enfermedades relacionadas que más comúnmente se observaron en la variedad tofácea en orden de frecuencia fueron: hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, obesidad, enfermedad renal crónica, litiasis renal y diabetes, sin embargo la diferencia entre los grupos GT y GNT es significativa sólo para hipertensión arterial y enfermedad renal ($p=0.000$); es importante considerar la presencia de estas entidades y buscarlas intencionadamente, para detectar y prevenir futuras complicaciones, ya que se sabe que el diagnóstico de gota puede preceder el diagnóstico de varias anormalidades metabólicas y enfermedades asociadas (23). La relación que guarda la gota con la enfermedad renal es bidireccional, pues se ha observado que la enfermedad renal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de gota (24), del mismo modo que padecer gota está asociado a una mayor incidencia de enfermedad renal (25) y deterioro progresivo de la misma (26). Por otra parte, el uso de AINEs de manera crónica y muchas veces inapropiada como se observa en éstos pacientes es un factor de riesgo establecido para daño renal (27), esto aunado a que algunas de las comorbilidades asociadas son en cierta medida, factores predisponentes para deteriorar la función renal (diabetes, hipertensión, litiasis).

Los pacientes que presentan GT acuden a la consulta inicial con mayor grado de discapacidad funcional, con mayores puntajes de EVA dolor y de estado de salud evaluado tanto por el enfermo como por el médico, lo cual coincide con lo que estudios previos han demostrado sobre la relación entre la gravedad de la enfermedad con mayor discapacidad funcional y menor calidad de vida relacionada a la salud (28). El número de articulaciones dolorosas, inflamadas y limitadas del mismo modo que el número de ataques agudos durante el último año fue mayor y estadísticamente significativo en

comparación al grupo de GNT. Estos parámetros tuvieron una mejoría notable al cabo del seguimiento, lo cual justifica el que sean considerados parámetros a evaluar por el filtro OMERACT (8.9).

Como es bien sabido, el problema de evaluar el cambio en el tamaño del tofo índice como medida global de mejoría es complejo (6-8); sin embargo es importante elegir un método adecuado, ya que los tofos experimentan regresión en respuesta a un tratamiento eficaz (5,6), lo que representa una medida de desenlace útil. En este estudio se observó que la mejoría en cuanto a la disminución de tamaño del tofo índice medido por tres diferentes métodos (cinta métrica, Vernier y compas) es progresiva, al tiempo que también mejora la capacidad funcional, la dureza, el número de ataques agudos desde la última visita y las cifras de ácido úrico de manera significativa, lo cual justifica que sean considerados medidas sensibles al cambio, especialmente el número de ataques agudos desde la última visita; por otra parte, los niveles de creatinina aunque no disminuyeron, tampoco mostraron incremento significativo, por lo que se mantuvo una tasa de filtrado glomerular estable. Es interesante la observación del que el número de tofos se mantuvo constante durante el seguimiento, por lo tanto, no se considera un aspecto sensible al cambio. Se obtuvo mejoría del 28% en las cifras de ácido úrico y de 15% en el puntaje de la dureza durante el seguimiento. Finalmente, luego de 30 meses de tratamiento se alcanzaron los niveles de ácido úrico que se sugieren como meta para el control a largo plazo (10-13).

Existen limitaciones importantes de señalar, como lo es el hecho de que al ser nuestras sedes hospitalarias un centro de referencia, es probable que se vea reflejado en la proporción de pacientes con enfermedades más avanzadas, con mayor grado de limitación y menor capacidad funcional, también observamos que los pacientes menos graves, con episodios agudos únicos o sin otras comorbilidades acuden con menor frecuencia a recibir atención médica e incluso tienden a abandonar el seguimiento, así

mismo, presentan menor apego farmacológico. La pérdida de pacientes a lo largo del estudio represento un porcentaje del 68% a los 18 meses y a los 36 meses del 94%. En cuanto a las mediciones del tamaño de los tofos, aún no existe una manera estandarizada de realizarlo, y pueden influir en el resultado obtenido diversos factores, como lo son: 1) la localización del tofo, pues cabe la posibilidad de que en articulaciones con diferentes arcos de movilidad se midan en diferentes posiciones entre una consulta y otra; 2) el tamaño de los tofos, debido a que los más grandes son más fáciles de medir, no así, los más pequeños, para el caso de los primeros, en ocasiones es más útil el uso de cinta métrica ya que, además de considerar el ancho de la base (lo cual se mide apropiadamente con el Vernier y el compás) indirectamente proporciona una idea del volumen del tofo, por lo cual, estas mediciones son ligeramente mayores a las otras dos en todas las visitas, sin embargo, son igualmente sensibles al cambio. La determinación de la dureza del tofo es un aspecto novedoso en la valoración del paciente con gota, aunque es un parámetro subjetivo, resultó tener cierta correlación con los otros instrumentos de medida.

Queda claro que el tratamiento adecuado de la gota reduce el tamaño de los tofos, así como su dureza, el número de ataques agudos y las cifras de ácido úrico, al mismo tiempo que mejora la capacidad funcional y el estado global de salud del enfermo, por lo tanto, consideramos que éstos parámetros deben ser evaluados sistemáticamente en la consulta diaria del enfermo con gota. La cinta métrica muestra alta correlación en cuanto a la medición del tofo índice con el Vernier (método hasta ahora sugerido por OMERACT) y con el compás, por lo que puede ser empleado para este fin.

Referencias bibliográficas

1. Smith E, Hoy D, Cross M et al. The global burden of gout: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1470-6.
2. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of Gout. *Rheum Dis Clin N Am* 2014;40:155-175
3. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, et al. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47:356-60.
4. Chhana A, Dalbeth N. The gouty tophus: a review. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17-9.
5. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, et al. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin N Am* 2014;40:193-206.
6. Dalbeth N, Schauer C, MacDonald P, et al. Methods of tophus assessment in clinical trials of chronic gout: a systematic literature review and pictorial reference guide. *Ann Rheum Dis* 2011;70:597-604.
7. Dalbeth N, McQueen FM, Singh JA, et al. Tophus Measurement as an Outcome Measure for Clinical Trials of Chronic Gout: Progress and Research Priorities. *J Rheumatology* 2011;38:1458-1461.
8. Schumacher HR, Taylor W, Edwards L, et al. Outcome domains for studies of acute and chronic gout. *J Rheumatol.* 2009;36:2342-5.
9. Lautour H, Dalbeth N and Taylor W. Outcome Measures for Gout Clinical Trials: a Summary of Progress. *Curr Treat Options in Rheum* 2015;1:156–166.
10. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res* 2012;64:1447-61.
11. Zhang W, Doherty M, Bardin T, 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1321-1324.

12. Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology* 2007;46:1372-4.
13. Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:328–335.
14. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
15. Vázquez-Mellado J, Hernández-Cuevas C, Alvarez-Hernández E, et al. The diagnostic value of the proposal for clinical gout diagnosis (CGD). *Clin Rheumatol* 2012;3:429-434.
16. Alvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, et al. Validation of the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with gout. *Arthritis Rheum* 2008;59:665-9.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130):461-70.
19. Vázquez-Mellado J, Cruz J, Guzmán S, et al. Severe tophaceous gout. Characterization of low socioeconomic level patients from México. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:233-8.
20. Deesomchok U, Tumrasvin T. A clinical comparison of females and males with gouty arthritis. *J Med Assoc Thai* 1989;72:510-5.

21. Nishioka N, Mikanagi K. Clinical features of 4,000 gouty subjects in Japan. *Adv Exp Med Biol* 1980;122A:47-54.
22. Álvarez-Hernández E, Vázquez-Mellado J, Casasola-Vargas JC, et al. The use of glucocorticoids by rheumatologic patients before attending a specialized department in México. *J Clin Rheumatol* 2008;14:148-152.
23. Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2009;15:65-7.
24. Wang W, Bhole VM, Krishnan E. Chronic kidney disease as a risk factor for incident gout among men and women: retrospective cohort study using data from the Framingham Heart Study. *BMJ Open* 2015;5:e006843.
25. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis* 2004;44:642-50.
26. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56:264-72.
27. Ingrassiotta Y, Sultana J, Giorgianni F, et al. Association of individual non-steroidal antiinflammatory drugs and chronic kidney disease: A Population-Based Case Control Study. *PLoS ONE* 2015;10:e0122899.
28. Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, et al. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J Rheumatol* 2009;36:1041-8.