



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

Factores asociados a la resolución de gota tofácea crónica

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ROGELIO RAMÓN PÉREZ RODRÍGUEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARINA RULL GABAYET

DRA. GABRIELA HERNÁNDEZ MOLINA

CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

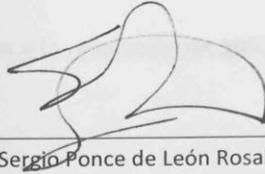
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA.

Factores asociados a la resolución de gota tofácea crónica.

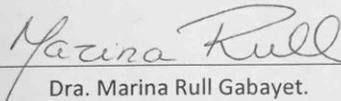


Dr. Sergio Ponce de León Rosales.

Jefe de Enseñanza INCMNSZ.

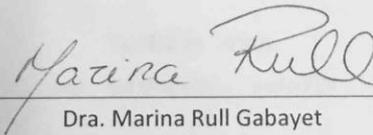


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dra. Marina Rull Gabayet.

Jefa del Departamento de Inmunología y Reumatología INCMNSZ.



Dra. Marina Rull Gabayet

Tutor de tesis.



Dr. Rogelio Ramón Pérez Rodríguez

Tesista.

Contenido

1.	Antecedentes	5
2.	Justificación y planteamiento del problema	9
3.	Hipótesis	9
4.	Objetivos	10
5.	Materiales y métodos	10
6.	Análisis estadístico	12
7.	Resultados	13
8.	Discusión	20
9.	Bibliografía	23
10.	ANEXO	29

RESUMEN

La gota es resultado del depósito de cristales de urato monosódico, de sus distintas presentaciones la más grave y crónica es la gota tofácea. Del tratamiento de la gota tofácea y desenlaces al disminuir o desaparecer el tofo hay poca evidencia. El objetivo de este trabajo fue describir los factores asociados a la resolución de gota tofácea y observar si los parámetros metabólicos en estos pacientes también mejoran con la resolución de los tofos. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de gota tofácea según los criterios de ACR 2015. Se evaluó la resolución o no de los tofos, y las variables asociadas con este desenlace como hipertensión arterial, IMC, glucosa, función renal, dosis y tipo de tratamiento, niveles de ácido úrico sérico y la incidencia de eventos cardiovasculares. Se incluyeron 35 sujetos con gota tofácea, 72.81% fueron hombres, la mayoría fueron tratados con alopurinol. Veinte presentaron resolución parcial o total de los tofos (57.1%). En 16 de ellos la resolución fue total y en 4 parcial, los pacientes del grupo de resolución tuvieron cifras de ácido úrico al final (4.9 ± 1.9 vs 7.4 ± 2.3) y en promedio (6.7 ± 1.7 vs 8.5 ± 1.03) menores en comparación con aquellos que no resolvieron ($p < 0.05$). Los individuos que fueron seguidos por un mismo médico tuvieron una mayor probabilidad de resolución del tofo de forma total o parcial (73% vs. 33%, $p = 0.01$). En conclusión se logró resolución parcial o total de los tofos con disminución de ácido úrico sérico, aunque con mayores niveles a los recomendados por las guías internacionales. No obstante, esta mejoría no se asoció a una mejor evolución de otras variables metabólicas.

1. Antecedentes

La gota se caracteriza bioquímicamente por la saturación de urato monosódico en el líquido extracelular, reflejado por hiperuricemia en sangre, que con cierto pH y cierta temperatura se precipiten cristales de urato monosódico. Esta sobresaturación ocurre a concentraciones de 6.8 mg/dl de urato y se define como hiperuricemia. Las manifestaciones clínicas de la gota son ataques agudos recurrentes de artritis, artritis crónica, acumulación de cristales de urato monosódico en forma de tofos y litos renales. La gota es más frecuente en hombres jóvenes, en mujeres posmenopáusicas y es rara en la infancia. En los hombres, los niveles séricos de ácido úrico son de 5 a 6 mg/dL. En las mujeres, las concentraciones séricas de ácido úrico son aproximadamente 1.0 a 1.5 mg/dL menos que en los hombres debido al efecto de los estrógenos. La prevalencia a nivel mundial de gota es de 0.08%²⁵ y en Estados Unidos se calcula que tiene una prevalencia aún mayor de hasta un 3%¹. En México un estudio epidemiológico que analizó 5 distintas regiones geográficas, en búsqueda de dolor músculo-esquelético de origen reumático, se encontró que existe una prevalencia de gota de 0.5% en la población masculina y 0.1% en población femenina²³.

Los tofos son la manifestación de la gota en su forma crónica. Microscópicamente son estructuras parecidas a granulomas secundarios a cuerpos extraños que contienen colecciones de cristales de urato monosódico rodeados de células inflamatorias y tejido conectivo¹. Estas lesiones generalmente se presentan

muchos años después del primer ataque agudo de gota, en el contexto de hiperuricemia de larga evolución. La gota tofácea típicamente ocurre más de una década después de la primera presentación y en menos del 16% de los sujetos ocurre previo a esta fecha¹, siendo la presencia de alteración de la función renal uno de los principales factores asociados.

Los tofos clínicamente se observan como nódulos subcutáneos y se encuentran cercanos a articulaciones y estructuras tendinosas. Los nódulos tienen una apariencia blanquecina por debajo de la piel y pueden descargar secreciones del mismo aspecto como gis blanco. Al aspirarlos y observar el material con microscopio de luz polarizada se ven muchos cristales en aguja birrefringentes negativos de urato monosódico. Los sitios típicos de localización de los tofos incluyen la bursa olecraneana, el tendón de Aquiles, la primera articulación metatarsofalángica, el pabellón auricular y los pulpejos de los dedos. Pueden encontrarse tofos en cualquier articulación, intradérmicos y en vísceras.

Para la evaluación del tamaño de los tofos se han utilizado distintos métodos, incluyendo el calibrador de Vernier y la cinta métrica. Sin embargo, la tomografía computarizada de energía dual tiene el mejor rendimiento en la medición de los tofos que cualquiera de los dos métodos mencionados anteriormente².

La presencia de tofos está implicada en el desarrollo de daño articular estructural, aumento de la mortalidad en los sujetos con gota y en el deterioro de calidad de vida^{3,4}. En este sentido un estudio que incluyó a 620 pacientes con gota, evaluó la presencia de ataques agudos reportados por los pacientes y la presencia de tofos.

Estos últimos se asociaron con un deterioro considerable de la calidad de vida desde el punto de vista físico y mental.³ Otro análisis cualitativo para entender la experiencia de las personas que viven con gota tofácea, mostró que la percepción de la enfermedad varía ampliamente entre individuos y que la presencia del tofo afecta de forma directa en la función física, psicológica y social⁴.

Asimismo un estudio retrospectivo que evaluó 706 sujetos con gota documentó que la presencia de por lo menos un tofo subcutáneo en la primera visita se asoció a un incremento en la mortalidad, con una razón de momios de 2.05 (IC 95%:1.29-3.28). La mayoría de las muertes en la cohorte se produjeron por causas cardiovasculares⁴.

Se sabe que los tofos pueden desaparecer con el tratamiento hipouricemiante. Actualmente la meta recomendada en el tratamiento de la gota tofácea es alcanzar niveles de ácido úrico menores a 5 mg/dL o incluso a 4 mg/dl según las guías de tratamiento de ACR 2012 y EULAR 2106⁹. No obstante, este valor es aún controversial. En este sentido, en un estudio que incluyó a 63 pacientes con gota tofácea tratados con un uricosúrico (benzobromarona) o un inhibidor de xantina oxidasa (alopurinol) o ambos, se encontró una relación lineal entre los niveles medios de ácido úrico en suero y la velocidad de reducción del tamaño de los tofos. En este estudio, los pacientes que alcanzaron niveles por debajo de 5 mg/dl tuvieron el mejor desempeño en cuanto a disminución de tofos⁵. En una revisión sistemática de la literatura⁶ la cual incluyó dos estudios aleatorizados de pegloticasa, dos estudios no aleatorizados y otras 69 series de casos de uso de

alopurinol y/o benzobromarona, se reportó que a menores niveles de ácido úrico mayor la rapidez de resolución de tofos⁶. En el estudio EXCEL (febuXostat / allopurinol Comparative Extension Long-term study)⁷, estudio de extensión abierta de 2 ensayos doble ciego de fase III, que compararon febuxostat 80 mg y 120 mg vs. alopurinol (100 mg o 300 mg/día), reportó como uno de sus desenlaces que un nivel de 6mg /dl de ácido úrico se asoció a la reducción en el número y tamaño de tofos así como a la desaparición de los mismos.

De forma reciente en 2017 Dalbeth et al²² demostraron que la terapia combinada con febuxostat/lesinurad vs. febuxostat/placebo fue superior en la reducción de tamaño o desaparición del tofo índice. En este estudio, los niveles de ácido úrico alcanzados fueron menores a 5mg/dl.

Por lo anterior, diversos estudios han mostrado diferentes puntos de corte de la disminución de los niveles de ácido úrico. Además los estudios previos no han descrito si la respuesta al tratamiento, también conlleva mejoría en otras comorbilidades frecuentes en estos pacientes como diabetes, dislipidemia e hipertensión.

2. Justificación y planteamiento del problema

La gota tofácea es una enfermedad crónica, grave y asociada a otras comorbilidades. Es una entidad que impacta en la calidad de vida. Conocer sus desenlaces es muy relevante para su mejor manejo.

Actualmente las recomendaciones para el tratamiento de la gota proponen como meta niveles de ácido úrico por debajo de 6mg/dl y hasta 5 mg/dl. Se sabe que los tofos y por ende el depósito de cristales de urato monosódico, pueden disminuir y/o desaparecer con el tratamiento hipouricemiante. Sin embargo, no se ha establecido una meta en el nivel de ácido úrico necesario para su desaparición.

Por otra parte, la prevalencia de la gota está aumentando de forma global a la par de las enfermedades cardiovasculares, diabetes, y obesidad incluyendo en nuestra población. Por lo que es de sumo interés describir el comportamiento de enfermedades concomitantes cuando se logra resolución de los tofos.

3. Hipótesis

Los pacientes con resolución de tofos tendrán un nivel de ácido úrico menor de 5 mg/dl y al desaparecer los tofos mejorarán los parámetros medidos como función renal, presión arterial, glucemia y dislipidemia.

4. **Objetivos**

Objetivo principal

Describir los factores asociados a la resolución de gota tofácea y si los parámetros metabólicos en estos pacientes también mejoran con la resolución de los tofos.

Objetivos secundarios

- Describir las características demográficas, clínicas y referentes al tratamiento de la hiperuricemia en un grupo de pacientes con gota tofácea.
- Comparar estas variables en el grupo que presentó resolución total o parcial de los tofos vs. el grupo sin resolución.
- Describir la presencia de comorbilidades como DM, HAS, dislipidemia, insuficiencia renal y eventos cardiovasculares en los pacientes con gota tofácea.
- Comparar si hubo mejoría en estas comorbilidades en el grupo de resolución total/parcial tofos vs. el que no resolvió.

5. **Materiales y métodos**

Estudio retrospectivo que incluyó pacientes que acuden regularmente al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (1990-2018), institución de tercer nivel de atención. Cabe mencionar que los pacientes pueden ser atendidos en el Departamento de Inmunología y Reumatología y/o en el Servicio de Medicina Interna.

5.1.1. **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de gota tofácea mediante los criterios de clasificación del Colegio americano de reumatología (ACR) de 2015⁹.

5.1.2. **Criterios de exclusión:**

Pacientes que no cuenten con datos completos en sus valoraciones.

Pacientes en terapia sustitutiva renal.

5.2. **Variables**

5.2.1. **Variable Dependiente**

Desaparición parcial o total de tofos: referidos en el expediente en notas médicas. En aquellos casos donde venga referida información sobre un tofo índice, este será el tofo en seguimiento.

5.2.2. **Variable Independientes**

5.2.2.1. Tipo de hipouricemiante y media de la dosis expresada en mg

5.2.2.2. Niveles de ácido úrico sérico expresados en mg/dl basales, promedio y al fin del seguimiento

5.2.2.3. Eventos cardiovasculares: cardiopatía isquémica o enfermedad vascular cerebral, señalados en el expediente clínico.

5.2.2.4. Función renal expresada en niveles de creatinina en mg/dl basal y al final del seguimiento

5.2.2.5. Niveles de glucemia (mg/dl) en ayuno basal y al final del seguimiento

5.2.2.6. Niveles de tensión arterial expresada en mm/Hg basal y al final del seguimiento.

5.2.2.7. Hiperlipidemia (13)

Presencia de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia

5.2.2.7.1. *Hipercolesterolemia*: colesterol total > 200 mg/dl.

5.2.2.7.2. *Hipertrigliceridemia*: niveles séricos de triglicéridos > 150 mg/dl.

5.2.2.8. Escolaridad

5.2.2.9. Servicio tratante

5.2.2.10. Mismo médico tratante

6. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, prueba de T de Student, Chi cuadrada y U de Mann Whitney según la distribución de las variables. Se realizó análisis de regresión logística y se reportaron IC al 95%. Se consideró significativa una $p \leq 0.05$ a dos colas. Se utilizó el programa SPSS v22.

7. Resultados

Características generales

Del registro institucional se revisaron expedientes de 78 individuos con el diagnóstico establecido de gota, de los cuales 35 contaban con el diagnóstico de gota tofácea.

De los 35 pacientes incluidos, 29 (72.81%) fueron hombres con una edad media de 46.03 ± 11.2 años. Los pacientes tenían un diagnóstico de gota de 10.1 ± 7.1 años.

El seguimiento en promedio fue de 62.75 meses (5-301 meses); desde el diagnóstico de gota tofácea hasta la fecha de la última valoración.

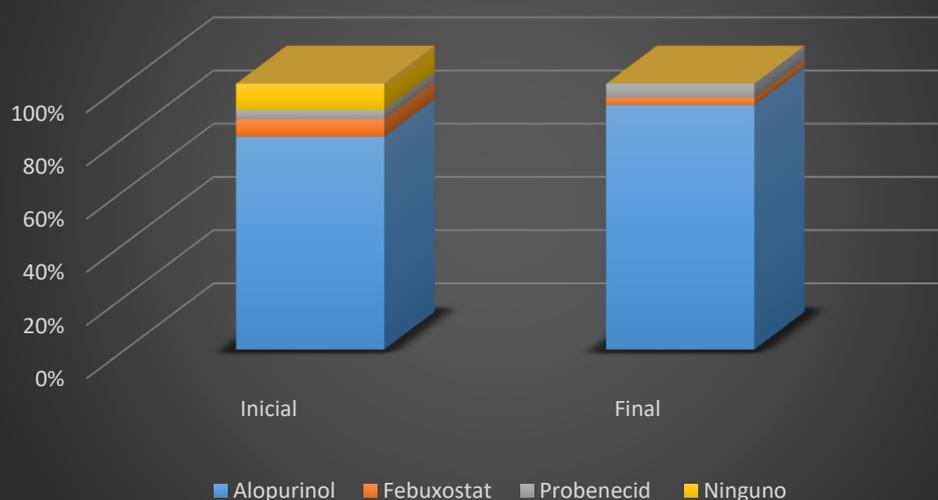
En cuanto a la afectación articular en 17 fue monoarticular (48.5) y en 18 (51.4%) poliarticular.

La localización más frecuente de los tofos fue en codos en 26 pacientes, y el resto de las localizaciones encontradas fueron en manos (3), rodillas (3), antebrazo (1), brazo (1) y pie (1).

Veintidos pacientes eran vistos en la consulta de Reumatología, 2 en la consulta de Medicina Interna y 11 pacientes en ambos servicios.

La mayoría de los pacientes al inicio y al final del seguimiento fueron tratados con alopurinol (24 en total), febuxostat en 2 de ellos, uno con probenecid finalmente 8 no tenían tratamiento al inicio del seguimiento (Figura 1).

Fig 1. Tratamientos utilizados al inicio y al final del seguimiento



La mediana de comorbilidades fue de 2 (rango 0-8), entre las que se encontraban hipertensión arterial en 40%, diabetes mellitus 11.4% y dislipidemia en 68.5% principalmente.

En la Tabla 1, se muestra la distribución de dislipidemia entre los pacientes evaluados.

Tabla 1. Características de la dislipidemia	
Presencia de dislipidemia	24/31 (77.41%)
Colesterol	11 (35.9)
Triglicéridos	9 (29)
Mixta	4 (12.9)

En la Tabla 2 se muestran las cifras basales y al seguimiento de los siguientes parámetros: ácido úrico, creatinina, glucosa, TA sistólica, TA diastólica.

Tabla 2. Características parámetros metabólicos		
Variable	Basal	Final
Ácido úrico	10.0 ± 1.56	6.3 ± 2.4
Creatinina	1.2 ± 0.33	1.21 ± 0.29
Glucosa	95.45 ± 24.4	103.9 ± 40.8
TA sistólica	127.7 ± 17.9	129.4 ± 15.1
TA diastólica	82.9 ± 12.3	82.9 ± 13.3

Resolución tofo

Al evaluar a los pacientes al final del seguimiento, 20 de 35 (57.1%) presentaron resolución parcial o total de los tofos. Dieciséis tuvieron resolución fue total y 4 parcial.

En la Tabla 3 se muestran las características demográficas y clínicas entre los pacientes con resolución parcial/total del tofo vs. el grupo que no mostró resolución.

Como se puede observar no se encontraron diferencias entre género, edad, gota poliarticular, tiempo de evolución de la gota, ni tiempo de evolución del tofo . Tampoco hubo diferencias en el IMC y nivel de escolaridad entre los dos grupos.

Tabla 3. Características de grupos con y sin resolución de tofo			
Variable	Resolución parcial/total n=20	Sin resolución n=15	p
Hombres, n (%)	19 (95%)	14 (93%)	0.83
Edad en años, media±SD	46.1 ± 12.9	45.9 ± 9.5	0.95
Evolución gota en años, media±SD	11.6 ± 7.3	11.4 ± 10	0.90
Seguimiento gota tofacea, media±SD	77.3 ± 59.5	110.9 ± 9.5	0.98
Escolaridad			
Ninguna	1 (5.3%)	1 (6.7%)	0.81
Primaria	5 (26.3%)	4 (25.7%)	
Secundaria	7 (36.8%)	3 (20%)	
Preparatoria	5 (26.3%)	5 (33.3%)	
Profesional	1 (5.3%)	2 (13.3%)	
IMC basal,	28.2 ± 5.8	29 ± 3.5	0.87
IMC final	29 ± 3.9	29 ± 3.5	0.87
Gota poliarticular, n(%)	8 (42.1%)	9 (60%)	0.30

Al analizar el tipo de tratamiento hipouricemiante, el uso de colchicina, el número de visitas, número de ataques agudos reportados, el número de ajustes al tratamiento hipourececiante (tanto para incremento como decremento de dosis) fue similar entre los grupos (Tabla 4). También, las dosis de alopurinol iniciales fueron similares, y aunque la dosis media de alopurinol fue mayor en el grupo que alcanzó la resolución, este resultado no fue estadísticamente significativo (Tabla 4).

Los pacientes del grupo de resolución y no resolución de tofos tuvieron cifras de ácido úrico final de 4.9 ± 1.9 mg/dl y 7.4 ± 2.3 mg / dl ($p=0.002$) y de ácido úrico promedio de 6.7 ± 1.7 mg/ dl y de 8.5 ± 1.03 mg / dl ($p=0.003$). Los pacientes con resolución de los tofos tuvieron niveles de ácido úrico séricos significativamente menores que los pacientes que no lograron resolución de los tofos.

Tabla 4. Características de grupos con y sin resolución de tofo de acuerdo a tratamiento

Variable	Resolución parcial/total n=20	Sin resolución n=15	p
Ácido úrico inicial mg, media±	9.5 ± 1.9	10.1 ± 1.9	0.38
Ácido úrico final mg/dl, media±	4.9 ± 1.9	7.4 ± 2.3	0.002
Ácido úrico promedio mg/dl, media±	6.7 ± 1.7	8.5 ± 1.03	0.003
Dosis inicial alopurinol mg/dl,media±	300 ± 153.8	299 ± 185.6	0.98
Dosis promedio alopurinol mg/dl,media±	449 ± 173.8	363.9 ± 171	0.15
Uso de colchicina, n(%)	14 (73.7%)	11 (73.3%)	0.98
Mediana de ajustes al alza (rango)	3 (0-11)	3 (0-7)	0.56
Mediana ajustes a la baja (rango)	1 (0-4)	0 (0-3)	0.80
Mediana ataques agudos (rango)	2 (0-20)	4 (0-20)	0.73
Mediana número de visitas (rango)	13 (2-39)	10 (4-34)	0.68

En cuanto al análisis de número de comorbilidades, la prevalencia de diabetes, hipertensión, dislipidemia, las cifras iniciales y finales de glucosa y la tensión arterial sistólica y diastólica no mostró ninguna diferencia entre los grupos de estudio (Tabla 5). Sin embargo, encontramos una tendencia estadística de una menor tasa de filtrado basada en la creatinina sérica en el grupo que presentó resolución de tofos.

Solo se documentó un evento cardiovascular, el cual se presentó en el grupo sin resolución de tofo.

Al evaluar la atención de los pacientes no encontramos diferencias en lo que respecta al tipo de especialidad tratante y la resolución de los tofos. No obstante observamos que los individuos que fueron seguidos por un mismo médico tuvieron una mayor probabilidad de resolución del tofo de forma total o parcial (73% vs. 33%, p= 0.01)

Tabla 5. Comorbilidades y atención médica en pacientes con y sin resolución de tofo

Variable	Resolución parcial/total n=20	Sin resolución n=15	p
Creatinina basal mg/dl, media±	1.25 ± 0.25	1.20 ± 0.35	0.61
Creatinina final mg/dl, media±	1.2 ± 0.39	1.1 ± 0.23	0.51
Glucosa basal mg/dl, media±	97.7 ± 30.9	92.5 ± 11.9	0.55
Glucosa final md/dl, media±	106.9 ± 98	99.6 ± 23	0.57
TA sistólica basal mmHg, media±	125 ± 16.6	130.1 ± 19.1	0.91
TA sistólica final mm Hg, media±	130 ± 14.9	128 ± 14.9	0.81
TA diastólica basal mmHg, media±	82.3 ± 13.9	83.3 ± 9.7	0.55
TA diastólica final mm Hg, media±	82.8	94 ± 125	0.82
Dislipidemia, n(%)	12/17(70.5)	12/14(85.7)	0.31
Evento CV, n(%)	0	1	0.24
Mediana número de comorbilidades (rango)	2 (1-2)	2 (0-3)	0.31
Hipertensión arterial, n(%)	7 (35%)	7 (46.5%)	0.53
Diabetes mellitus, n(%)	2 (10%)	2 (13.3)	0.44
Enfermedad renal crónica, n(%)	9 (45%)	2 (13.3%)	0.06

Tabla 6. Especialidad de seguimiento de los pacientes

Especialidad	Resolución parcial / total n=20	Sin resolución n=15	p
Reumatología	15 (78.9%)	7 (46.7)	0.11
Medicina interna	0 (0%)	1 (6.7)	0.11
Ambas	4 (21.1%)	7 (46.7%)	0.11
Mismo médico	14 (73.7%)	5 (33.8%)	0.01

Finalmente se realizó análisis de regresión logística donde se incluyeron a las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariado. No obstante, dado que tanto la medición de ácido úrico en la última visita correlacionó con la medición promedio de ácido úrico en el seguimiento, solo se incluyó esta última en el modelo final de regresión.

En el modelo de regresión, la única variable que permaneció asociada estadísticamente significativa a la resolución parcial/total de los tofos fue el promedio de ácido úrico en el seguimiento. RM 0.47 IC 95% 0.27-0.83, p=0.009.

8. Discusión

Como se ha comentado las guías del Colegio Americano de Reumatología (ACR) y EULAR para gota se recomienda que en la presencia de tofos se debe iniciar terapia hipouricemiante, con la meta de niveles de ácido úrico menores de 5 mg/dL para mejorar los signos y síntomas de enfermedad. En este sentido las guías se basan principalmente en los hallazgos descritos por Pérez-Ruiz et-al⁵, de que los niveles séricos de ácido úrico fueron directamente proporcionales a la disminución del tofo. En el presente estudio corroboramos que los pacientes con resolución parcial/total de los tofos tuvieron menores niveles de ácido úrico que el grupo sin resolución. Sin embargo hay que resaltar que nuestros pacientes tuvieron mejoría incluso con ácidos úricos medios no menores de 6 mg/dl.

Además hay que comentar que en el estudio anterior ⁵ las dosis de alopurinol y de benzbromarona se establecieron de acuerdo a la gravedad de enfermedad, siendo que los pacientes más afectados fueron tratados con terapia combinada, a pesar de ello las dosis medias descritas de alopurinol fueron 320 ± 88 mg/día (rango 150-600) para monoterapia y 334 ± 112 mg para terapia combinada. En nuestro estudio las dosis fueron mayores 449 ± 173.8 y 363.9 ± 171 respectivamente, en ambos grupos de estudio, lo que hace suponer que el alopurinol como monoterapia a dosis mayores resulta una terapia eficaz y segura en el manejo de los pacientes con gota tofácea crónica. En este mismo aspecto, la eficacia demostrada por Dalbeth et al²² con la terapia combinada de lesinurad + febuxostat fue lograda con dosis intermedias de

inhibidor de xantina oxidasa así como dosis más altas de uricosúrico, si bien se obtuvo una mejor respuesta, queda aún la duda si al compararse con una dosis mayor cercana a la máxima de un inhibidor de xantina oxidasa se observarían tales resultados con diferencias tan amplias. En nuestro estudio sólo dos pacientes utilizaron uricosúrico, por poco tiempo y con dosis pequeñas de alopurinol. Por lo que consideramos que la terapia con alopurinol con una conducta de “alcanzar la meta” continúa siendo una opción de tratamiento atractiva en el manejo de la gota tofácea crónica. Esto concuerda acorde con el señalamiento de las guías de tratamiento para gota de llegar primero a dosis tope de inhibidor de xantina oxidasa previo al añadir un uricosúrico.

En cuanto a la existencia de los distintos componentes del síndrome metabólico, encontramos que la asociación más frecuente en los dos grupos de pacientes fue la presencia de hipertensión arterial en 40% de los pacientes, 35% en el grupo que resolvió y 46% en el quien no resolvió. Yanyan et al²⁶, describió que en la población de Estados Unidos con diagnóstico de hiperuricemia, la hipertensión arterial sistémica fue la patología más frecuente hasta en un 70%. En ese mismo estudio otras variables como la afección renal, así como la obesidad y diabetes también fueron observadas.

Uno de los factores de riesgo independientes más importantes para el desarrollo de gota y de gota tofácea es la coexistencia de una tasa de filtrado glomerular disminuida²⁷, en nuestro análisis esta se presentó en un 31.42% y mostró una tendencia hacia estar en el grupo de resolución del tofo, lo que nos hace suponer que

este grupo pudo haber sido tratado de una forma más intensa por la existencia de esta comorbilidad.

Otro punto de las variables metabólicas fue la diabetes, en ella se ha documentado que es una enfermedad prevalente en los sujetos con hiperuricemia²⁷, sin embargo existen otros estudios en que se ha descrito que a pesar de su frecuencia, el hecho de tenerla es un factor protector del desarrollo de gota de forma clínica, al no haber estudios que evalúen este aspecto en la gota tofácea, nos hace suponer que el efecto uricosúrico de la hiperglucemia asociado a una respuesta inflamatoria disminuida en de estos individuos podrían justificar la baja asociación de diabetes en nuestros pacientes con gota tofácea en ambos grupos.

Otro de nuestros objetivos fue la evaluación del comportamiento de otras variables al resolverse los tofos, entre las que se encuentran función renal, glucemia, niveles de tensión arterial, dislipidemia. En el presente estudio no encontramos cambios en su comportamiento, sin embargo hay que mencionar que nuestra muestra fue pequeña.

Finalmente en este estudio evaluamos parámetros relacionados a la atención médica de los pacientes. En este sentido, un estudio publicado por Oderda et al²⁰, se fijó como objetivo identificar las brechas en el tratamiento de la gota crónica, evaluando las recomendaciones del ACR y la adherencia a estas pautas por parte de los médicos tratantes. En este estudio se encontró que los pacientes seguidos por reumatólogos tienden a recibir un tratamiento más estrecho y adherido a las guías del ACR en comparación con los pacientes tratados por médicos del primer nivel de atención. En

nuestro estudio no encontramos diferencias entre los pacientes que fueron atendidos por Reumatólogo y un especialista en Medicina Interna. Sin embargo, sí documentamos en el análisis univariado que el haber sido tratado por un mismo médico se asoció a la resolución total o parcial de los tofos, posiblemente relacionado a un mejor apego a las metas de tratamiento.

En conclusión, en nuestra población con gota tofacéa logramos resolución parcial o total de los tofos con la disminución de los niveles séricos de ácido úrico, aunque con mayores niveles a los recomendados por las guías internacionales. No obstante, esta mejoría no se asoció a una mejor evolución de otras variables metabólicas.

9. Bibliografía

1. Ashika Chhana & Nicola Dalbeth. The Gouty Tophus: a Review. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17:19.
2. Nicola Dalbeth, Opetaiia Aati, Angela Gao, Meaghan House, Qiliang Liu, Anne Horne, MBChB, Anthony Doyle, M. McQueen. Assessment of Tophus Size a Comparison Between Physical Measurement Methods and Dual-Energy Computed Tomography Scanning. *J Clin Rheumatol* 2012;18: 23-7.
3. Puja P Khanna, George Nuki, Thomas Bardin, Anne-Kathrin Tausche, Anna Forsythe, Amir Goren, Jeffrey Vietri, Dinesh Khanna. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012, 10:117
4. Fernando Perez-Ruiz, Lorea Martínez-Indart, Loreto Carmona, Ana María Herrero-Beites, José Ignacio Pijoan, Eswar Krishnan. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 2014;73:177–82.
5. Fernando Pérez-Ruiz, Marcelo Calabozo, José I. Pijoan, Ana Herrero-Beites, Ana Ruibal. Effect of Urate-Lowering Therapy on the Velocity of Size Reduction of Tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):356-60.
6. Melonie K. Sriranganathan, Ophir Vinik, Louise Falzon, Claire Bombardier, Desiree M. van der Heijde, Christopher J. Edwards. Interventions for Tophi in Gout: A Cochrane Systematic Literature Review. *J Rheumatol* 2014;92;63-9.

7. Nicola Dalbeth, Cameron Schauer, Patricia MacDonald, Fernando Perez-Ruiz, H Ralph Schumacher, Steve Hamburger, Hyon K Choi, Fiona M McQueen, Anthony Doyle, William J Taylor. 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.
8. Michael a. Becker, h. Ralph Schumacher, Patricia a. Macdonald, Eric Lloyd, Christopher Lademacher. Clinical Efficacy and Safety of Successful Longterm Urate Lowering with Febuxostat or Allopurinol in Subjects with Gout. *J Rheumatol* 2009;36;1273-1282.
9. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, Brown M, Choi H, Edwards NL, Janssens HJ, Lioté F, Naden RP, Nuki G, Ogdie A, Perez-Ruiz F, Saag K, Singh JA, Sundy JS, Tausche AK, Vaquez-Mellado J, Yarows SA, Taylor WJ. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74(10):1789-98.
10. Gaafar Ragab, Mohsen Elshahaly, Thomas Bardin. Gout: An old disease in new perspective – A review. *J Advanced Research* 2017; 8: 495–511.
11. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2525.
12. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985;28(5):830.

13. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, Francis GA, Genest J Jr, Grover S, Gupta M, Hegele RA, Lau DC, Leiter LA, Lonn E, Mancini GB, McPherson R, Ngui D, Poirier P, Sievenpiper JL, Stone JA, Thanassoulis G, Ward R. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32:1263e1282.
14. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, 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(10):1447–61.
15. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castaneda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):29–42.
16. Reach G. Treatment adherence in patients with gout. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):4569.
17. Eric Q. Wu, Anna Forsythe, Annie Guerin, Andrew P. Yu, Dominick Latremouille-Viau and Magda Tsaneva. Comorbidity Burden, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Urate-Lowering Therapy. *Am J Therapeutics* 19, e157–e166 (2012).4
18. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, Vázquez-Mellado J, White WB, Lipsky PE, Horowitz Z, Huang W, Maroli AN, Waltrip RW 2nd, Hamburger SA, Becker MA. Efficacy and tolerability of

pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(7):711-20.

19. Nicola Dalbeth, Meaghan E House, Anne Horne and William J Taylor. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013, 14:363.
20. Oderda GM, Shiozawa A, Walsh M, Hess K, Brixner DI, Feehan M, Akhras K.. Physician adherence to ACR gout treatment guidelines: perception versus practice. *Postgrad Med* 2014;126(3):257-67.
21. Lu CC, Wu SK, Chung WS, Lin LH, Hung TW, Yeh CJ. Metabolic characteristics and renal dysfunction in 65 patients with tophi prior to gout. *Clin Rheumatol* 2017;36(8):1903-1909.
22. Slot O. Gout in a rheumatology clinic: results of EULAR/ACR guidelines-compliant treatment. *Scand J Rheumatol* 2018;47(3):194-197.
23. Nicola Dalbeth, Graeme Jones, Robert Terkeltaub, Dinesh Khanna, Jeff Kopicko, Nihar Bhakta, Scott Adler, Maple Fung, Chris Storgard, Scott Baumgartner, Fernando Perez-Ruiz et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout. Findings of a Phase III Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(9): 1903–1913.
24. Ingris Peláez-ballestas, Luz Helena Sanín, José Moreno-Montoya, José Álvarez-Nemegyei, Rubén Burgos-Vargas, Mario Garza-Elizondo, Jacqueline Rodríguez-

Amado, María-Victoria Goycochea-Robles, Marco Madariaga, Jorge Zamudio, Natalia Santana and Mario H. Cardiel Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol* 2011;86;3-8

25. Nicola Dalbeth, Tony R Merriman, Lisa K Stamp. Gout. *Lancet*. 2016 Oct22; 388 (10055): 2039-2052.

26. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med* 2012;125: 679–87.

27. Weiqi Wang, Vidula Manish Bhole, Eswar Krishnan. 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.

28. LA García Rodríguez, LCSoriano, HK. Choi. Impact of Diabetes Against the Future Risk of Developing Gout. *Ann Rheum Dis*. 2010 December ; 69(12): 2090–2094.

10. ANEXO. Criterios de ACR/EULAR gota

Criterio	Categoría	Puntuación
Clínico		
Patrón del compromiso de las articulaciones o bursas sinoviales durante el ataque (en cualquier momento)	Afectación de cualquier articulación diferente a la del tobillo, metatarso o MTP 1 (o la afectación de estas solamente como parte de una enfermedad poliarticular)	1
	Inflamación de la articulación del tobillo o metatarso (como parte de una enfermedad mono- o poliarticular) sin compromiso de la articulación MTP 1	1
	Afectación de la articulación MTP 1 (como parte de una enfermedad mono- o poliarticular)	2
Signos o síntomas clínicos durante el ataque (en cualquier momento): – eritema sobre la articulación afectada (referido por el paciente o confirmado por el médico) – dolor difícil de soportar a la palpación o la compresión de la articulación comprometida – dificultad para caminar o incapacidad de utilizar la articulación inflamada	1 rasgo	1
	2 rasgos	2
	3 rasgos	3
Curso de la crisis (en cualquier momento); aparición de ≥ 2 de los siguientes 3 rasgos ^b : – tiempo hasta que la intensidad del dolor alcance a su nivel máximo <24 h – desaparición de los síntomas en ≤ 14 días – desaparición completa de los síntomas entre ataques	1 ataque típico	1
	Ataques típicos recurrentes	2
Nódulos gotosos en el cuadro clínico: nódulos subcutáneos (tofós) que drenan o de color blanco tiza, a menudo con vasos visibles, en sitios típicos: articulaciones, pabellón auricular, bolsa de la articulación del codo, yemas de los dedos, tendones (p. ej. tendón de Aquiles)	Ausentes	0
	Presentes	4
De laboratorio		
Concentración sérica de ácido úrico (mg/dl [mmol/l]) ^c	<4 (0,24)	-4
	de 4 a <6 (de 0,24 a <0,36)	0
	de 6 a <8 (de 0,36 a <0,48)	2
	de 8 a <10 (0,48 a <0,6)	3
	≥ 10 (0,6)	4
Cristales del urato de sodio en el líquido sinovial obtenido de una articulación sintomática (en cualquier momento) o de una bursa sinovial ^d	No	-2
	No se ha analizado	0
	Si	Diagnóstico confirmado ^e

De imagen		
Cristales de urato en una articulación sintomática (en cualquier momento) o de una bursa sinovial	Signo de doble contorno en la ecografía ^g o cristales de urato en el escáner de doble fuente ^h	4
Destrucción articular asociada a gota	≥1 erosión en la radiografía simple de mano o pie ⁱ	4
Interpretación: la puntuación máxima es de 23 pts. Para el diagnóstico de gota se requieren 8 pts. Una de las características clave de los criterios nuevos es la posibilidad de un puntaje negativo en 2 categorías: si en el fluido sinovial no se detectan cristales de uratos de sodio, se restan 2 pts., y si la concentración sérica del ácido úrico es <4 mg/dl (0,24 mmol/l), se restan 4 pts. Esto subraya la importancia de estos factores en la reducción de la probabilidad de presentar la enfermedad. La calculadora está disponible en la página web http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz y en las páginas web de la EULAR y del ACR).		

^a La clasificación se refiere únicamente a personas que han presentado ≥1 episodio (ataque) de dolor, edema o sensibilidad en una articulación periférica o en una bursa sinovial (criterio inicial). Para el diagnóstico de gota se requieren 8 pts., o la observación de cristales de urato monosódico en la articulación afectada o en la bursa sinovial (es decir en el líquido sinovial) o nódulo gotoso (criterio suficiente).

^b Independiente del tratamiento antiinflamatorio.

^c Determinada por el método uricasa, idealmente durante el período en el cual el paciente no toma fármacos que disminuyan la uricemia y tras >4 semanas del comienzo del ataque (es decir, en el período entre ataques). Si es posible, la medición debe repetirse en estas condiciones. En la puntuación debe tomarse la mayor concentración, independientemente del momento de su determinación.

^d Deben evaluarse por un operador competente.

^e La demostración de cristales de urato en la articulación afectada o en la bursa sinovial (es decir en el líquido sinovial), o en el nódulo gotoso (tofo) confirma el diagnóstico (criterio suficiente), en dicho caso no es necesario tener en cuenta otros criterios.

^f Si no hay disponibilidad de pruebas de imagen deben asignarse 0 pts.

^g Concreciones hiperecogénicas irregulares sobre la superficie del cartílago hialino, independientemente del ángulo del haz ecográfico (el signo de doble contorno falso positivo puede aparecer en la superficie del cartílago, pero debería desaparecer al cambiar el ángulo del cabezal de la sonda ecográfica).

^h La aparición de uratos codificados en color articular- o periarticularmente; la imagen debería ser proporcionada por un escáner de doble fuente con un kilovoltaje de 80 kV y 140 kV y debe ser analizada con ayuda de un *software* especializado en el diagnóstico de gota con un algoritmo de descomposición de dos materiales que identifica los uratos sobre la base de la codificación en color. Un resultado positivo se define como la aparición de urato (codificado en color) en la articulación o tejido periarticular. No deben considerarse cristales de urato las lesiones en: el lecho ungueal, de tamaño <1 mm, en la piel, causadas por el movimiento, por el endurecimiento del haz ni los artefactos vasculares.

ⁱ Se define como pérdida de continuidad de la capa cortical con un margen esclerotizado y un borde óseo “colgante” (afilado; salvo las articulaciones interfalángicas distales y el aspecto “en alas de gaviota”, ya que dichos signos también pueden aparecer en la artrosis).

MTP 1 — primera articulación metatarsofalángica