

REVISIONES

Artropatías microcristalinas

Dr. Vladimiro Batista Navarrón

Dr. Vladimiro Batista Navarrón
Profesor Titular de Clínica
Reumatológica
Sub-Director del Instituto Nacional
de Reumatología

Correspondencia:
Dr. Vladimiro Batista Navarrón
Patria 458 Ap. 1003
Montevideo - Uruguay

Introducción

Nos vamos a ocupar de una serie de estados patológicos, de expresión fundamentalmente articular, caracterizados por la presencia de depósitos de microcristales en los diferentes componentes del órgano articular (sinovial, cápsula, cartílago, hueso, tendón) que pueden producir la lesión gradual del cartílago y del hueso, conduciendo o favoreciendo procesos degenerativos o lesiones más o menos destructivas de la articulación. Su presencia en una cavidad sinovial induce una reacción inflamatoria aguda que está en la base de los episodios de sinovitis aguda articular (artritis) o extraarticular (periartrosis) con los que comúnmente se manifiesta este grupo de afecciones.

El interés acerca de la intervención de microcristales en la génesis o producción de enfermedad articular, comenzó hace 23 años, cuando Mac Carty y Hollander (1) (1961) identificaron bajo luz polarizada la presencia de cristales de ácido úrico en los derrames sinoviales de pacientes gotosos. Subsecuentemente, estos cristales fueron incriminados en la patología de la enfermedad al demostrar Faires y Mac Carty (2,3) (1961) y el grupo dirigido por Seegmiller (4), que la inyección intraarticular de microcristales de ácido úrico, provocaba en el animal y en el hombre, una reacción inflamatoria similar a la del acceso agudo de gota.

Posteriormente, la aplicación del examen polaroscópico, como procedimiento diagnóstico de rutina en los exámenes de líquido sinovial, dio como resultado el inesperado hallazgo de otros cristales.

Así Mac Carty, Kohn y Faires en 1962 (5) descubren en derrames articulares de pacientes con artritis similares a la gota

(seudogota), cristales no uráticos identificados como cristales de pirofosfato de calcio. En 1966, Mac Carty, Phelps y Pyenson (6) inducen artritis en el perro con cristales de pirofosfato de calcio.

En 1966 Mac Carty (7) efectúa el estudio de material proveniente de pacientes portadores de calcificaciones periarticulares múltiples, asociadas a inflamaciones agudas recurrentes, concluyendo que se trataba de cristales similares a la hidroxiapatita. Esos mismos cristales fueron hallados en artritis agudas no catalogadas, por Schumacher en 1975 (8) y en derrames de articulaciones artrósicas por Dieppe (9) en 1976. Estudios en animales demostraron que los cristales de hidroxiapatita pueden causar inflamación articular aguda, lo que fue confirmado en estudios efectuados en el hombre (10 y 11).

Se llega así a observar que la acción de inducir inflamación articular, no es exclusiva de los cristales de ácido úrico, ya que otros tipos de microcristales (pirofosfato de calcio, hidroxiapatita) aislados de líquidos sinoviales, tienen en el animal y en el hombre una acción flogística similar.

A lo anterior cabe agregar que, con la introducción por parte de Hollander en 1961 de los corticoesteroides intraarticulares como método de tratamiento de diferentes procesos articulares, hizo su aparición otro tipo de artritis inducida por microcristales, de carácter iatrogénico (12, 13).

Además se comprobó que la propiedad de inducir reacciones inflamatorias sinoviales, dependería más de la estructura microcristalina (tamaño, forma) y del número de cristales empleados, que de la naturaleza química del cristal.

Por último, un hecho parece haber sido adquirido definitivamente: la importancia de la intervención de los polinucleares en los procesos inflamatorios por microcristales.

Phelps y Mac Carty comprobaron que en animales convertidos en leucopénicos por la vincoblastina o el suero antipolinuclear, no se producía la reacción inflamatoria articular que normalmente sigue a la inyección intraarticular de microcristales.

Todos estos estudios sentaron las bases de un grupo particular de artropatías producidas por microcristales o artropatías microcristalinas; o como se prefieren designarlas hoy: **enfermedades articulares por depósitos de microcristales.**

Los microcristales que hasta el momento han sido responsabilizados en el hombre de una patología articular son: el ácido úrico en la gota, el pirofosfato de calcio en la condrocalcinosis y la hidroxiapatita en la enfermedad de las calcificaciones múltiples o reumatismo por hidroxiapatita.

Todos estos microcristales han sido identificados en el exudado sinovial de diferentes procesos inflamatorios. Se han sintetizado cristales morfológica química y

cristalográficamente idénticos a los obtenidos en los derrames articulares. La inyección de estos cristales en las articulaciones animales y humanas, han inducido reacciones inflamatorias articulares similares a las observadas en la clínica humana. Estas series de comprobaciones pueden ser consideradas como análogas al postulado de Koch y las entidades que cumplen con ellos como reales enfermedades: gota, condrocalcinosis, reumatismo por hidroxiapatita. Todas poseen una unidad de grupo: el mecanismo patogénico de la microcristalización y la similitud en su expresión clínica.

Estas enfermedades constituyen un capítulo de muy reciente adquisición un aporte original de la reumatología a la patología articular. El tema tiene un interés teórico por las enseñanzas que ofrece al conocimiento, sobre un tipo de mecanismo productor de artritis; un interés diagnóstico, ya que la existencia de cristales y su correcta identificación permiten afirmar el mecanismo y la naturaleza de la afección engendrada por su presencia; y finalmente un interés nosológico, ya que el posible descubrimiento de otros tipos de cristales productores de sinovitis, como parecerían ser los cristales de hidrogenofosfato de calcio dehidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), reducirá el rubro de artritis de etiología desconocida.

Gota

Dr. Vladimiro Batista Navarrón

PALABRAS CLAVE:

Gota - terapia

Luego de hacer referencia al trastorno metabólico, en el curso del cual aparece la gota, el autor comienza por definir las cifras normales de uricemia y analiza el rol que sobre la misma juega la alimentación y otros factores. Recuerda la doble transferencia tubular del ácido úrico para explicar la acción a veces paradójica de muchas sustancias sobre la uraturia y la uricemia.

Enumera y analiza los riesgos a que están sometidos los hiperuricémicos y termina con la clínica, los criterios diagnósticos y el tratamiento actualizado de la gota.

INTRODUCCION

Es la afección más vieja del grupo y la mejor conocida. Constituye una artropatía metabólica perfectamente definida. En un intento de definición podríamos decir que las artropatías metabólicas son aquellas alteracio-

nes articulares aparecidas en el curso de un disturbio metabólico con caracteres clínico-radiológicos particulares y ligados directamente en su determinismo a la dismetabolía.

La alteración metabólica en el curso de la cual aparece la gota, ocurre en el metabolismo de los compuestos

purínicos, cuyo resultado final se traduce por un aumento del ácido úrico en el suero: hiperuricemia. No nos vamos a referir a las observaciones recientes que dan una visión del control de la biosíntesis de las purinas en el hombre, como tampoco a las anomalías enzimáticas que se han propuesto o se han demostrado como conducentes a la sobreproducción de purinas, porque ello nos llevaría a revisar el metabolismo de los compuestos purínicos, con lo que ocuparíamos una extensa parte de la revista y desvirtuaríamos el espíritu práctico que pretenden tener estas páginas. Creo que lo más sensato es dar satisfacción a una serie de supuestas inquietudes del lector, que nos permitirán llamar la atención sobre los errores que comúnmente observamos en la práctica diaria en lo que a esta afección se refiere.

Es muy común que cifras de uricemia normales sean interpretadas como hiperuricemias. Es pues fundamental que nos pongamos de acuerdo en cuáles son los límites normales de uricemia. En el hombre el ácido úrico es el término final del catabolismo de los compuestos purínicos. En el organismo, el ácido úrico se reparte el 16% en el plasma constituyendo la uricemia y el 84% fuera del plasma. Las cifras normales de ácido úrico en el plasma pueden ser definidas por: 1) métodos estadísticos; 2) métodos fisicoquímicos; 3) observación clínica.

1) La definición estadística se efectúa a través de encuestas epidemiológicas sobre niveles séricos de uratos en poblaciones sanas y numerosas. La determinación de niveles séricos de uratos pueden efectuarse por dos métodos: el método colorimétrico fundado sobre las propiedades reductoras del ácido úrico frente al reactivo fosfotúngstico, con formación de color azul; y el método enzimático basado en las propiedades uricolíticas de la uricasa. Nosotros, en el Instituto de Reumatología, empleamos el método colorimétrico, que es el más usado en la práctica diaria.

La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados sobre niveles de ácido úrico en suero coinciden en cuanto a la amplitud de valores estadísticamente normales (o sea aquella dentro de la cual tendrán posibilidad de caer el 95% de los valores hallados). En un estudio epidemiológico efectuado en Michigan (14) se dan como amplitud de valores estadísticamente normales para el hombre entre 2 a 7 mg % y para la mujer entre 2 a 6 mg %, que son similares a los dados por Hollander en los Estados Unidos, para el hombre entre 6.9 a 7 mg % y para la mujer entre 5.7 a 6.6 mg % y a los que encuentra Ryckewaert en Francia (15), para el hombre 7 mg % y 6 mg % para la mujer. En una encuesta efectuada sobre 1128 pacientes no gotosos y sobre 40 voluntarios sanos, nosotros encontramos cifras similares. Estadísticamente pues, el límite superior normal de la uricemia puede ser definido con exactitud en 7 mg %. Los estudios estadísticos han aclarado también la relación del nivel de urato sérico con la edad, el sexo, la raza, la obesidad, la dieta, el alcohol y las drogas. Los niveles de uricemia son más bajos en los niños que en los adultos y no hay diferencia entre los sexos. En los

varones el pico máximo está al comienzo de los 20 años y de allí se estabiliza, en la mujer se elevan coincidiendo con la menopausia y se igualan con los valores masculinos. Parecerían existir factores familiares que ejercen influencia sobre los niveles séricos de uratos, pero ellos no han podido separarse claramente de las influencias ambientales (hábitos alimentarios, etc.). Se han podido comprobar variaciones étnicas.

2) La definición fisicoquímica tiene en cuenta el límite de solubilidad del urato de sodio. El límite de solubilidad del urato de sodio en el suero, teniendo en cuenta el contenido de sodio del fluido extracelular, es aproximadamente de 6.4 mg %. Una adición de 0.3 a 0.4 mg puede estar unido a las proteínas del plasma a 37°C, de manera que la saturación plasmática puede alcanzar los 6.8 mg %.

3) La observación clínica muestra que en los gotosos, la mayoría de las cifras de ácido úrico en suero están por encima de los 7 mg %, como lo hemos comprobado en un grupo de 50 gotosos.

Así pues, las definiciones estadística, fisicoquímica y la patología concuerdan en fijar el límite superior normal de la uricemia en 7 mg %. En este momento conviene preguntarse que rol juega la alimentación en la cifra de uricemia y que factores son los que pueden elevar la uricemia por encima de lo normal en sujetos normales. El pasaje de un régimen normal a un régimen hiperpurínico, en general aumenta la uricemia de 0.5 a 1 mg %, lo que puede agravar una hiperuricemia idiopática; pero en la mayor parte de los sujetos normales, esas cifras no alcanzan para elevar la uricemia por encima de cifras peligrosas (recordar que la tasa media es de 5 mg %). En un porcentaje de personas cuya uricemia está en los límites superiores de lo normal, la sobrealimentación puede producir y mantener una hiperuricemia que estaría ausente con un régimen normal. Esto explica el por que nosotros rechazamos en el momento actual los clásicos regímenes apurínicos que aún se siguen manteniendo, sin ningún sentido, máxime si se tiene en cuenta que hoy contamos con drogas hipouricemiantes sumamente efectivas.

El urato de sodio es filtrado enteramente por los glomérulos sufriendo luego una doble transferencia tubular: absorción y secreción. En un sujeto normal la cantidad de plasma filtrada por el glomérulo es de 200 litros en 24 horas. Si consideramos que la uricemia media es de 5 mg %, la cantidad de ácido úrico filtrada por los glomérulos en 24 horas es de 10.000 mg. El 98% del urato filtrado es reabsorbido por los túbulos renales. Sólo el 2% del ácido úrico filtrado escapa a la reabsorción tubular y representa el 20 a 30 % de la uraturia, es decir unos 200 mg. La cantidad de ácido úrico secretada por los túbulos renales varía en el sujeto normal de acuerdo a la uricemia: aumenta cuando aumenta la uricemia y disminuye con el descenso de la misma, término medio es de 500 mg en las 24 horas, lo que agregado al 2% que escapa a la reabsorción hace que la uricuria en 24 horas sea de 700 mg.

La doble transferencia tubular del ácido úrico permite

explicar la acción a veces paradójica de muchas drogas, así como la influencia de otras sustancias sobre la uraturia y la uricemia.

Salicilatos y fenilbutazona. A dosis pequeñas: disminución de la uraturia por inhibición de la uricosecreción. A grandes dosis: aumento de la uraturia por inhibición de la uricorreabsorción.

Probenecid y sulfipirazona. Aumento de la uraturia por inhibición de la uricorreabsorción.

Benzodiarona. Aumento de la uraturia por aumento de la uricosecreción.

Diuréticos (tiazídicos, ácido etacrínico, furosemide). A grandes dosis vía *iv*: aumento uraturia, estímulo secreción tubular. Prolongadamente vía oral: disminuye uraturia, aumento de reabsorción tubular.

Ácido láctico o hidroxibutírico. Disminución de uraturia por inhibición de la secreción tubular.

Los diuréticos y el alcohol se usan en forma suficientemente difundida como para tener un posible efecto sobre la uricemia. Parece que el uso actual de diuréticos ha tenido influencia sobre la incidencia de artritis gotosa. El alcohol en grandes cantidades, causa un aumento marcado de los niveles séricos de urato, mediante la generación de ácido láctico que inhibe la uricosecreción tubular (de allí la supresión de las bebidas alcohólicas en el gotoso). Los salicílicos a dosis bajas, inhibiendo la uricosecreción disminuyen la uraturia y producen hiperuricemia.

Como conclusión práctica: todo paciente que presente cifras de hiperuricemia moderadas, deberá ser interrogado sobre posible ingestión de salicílicos o de diuréticos (los gotosos son generalmente hipertensos). En estos casos deberá suprimirse la droga durante una semana y procederse a una nueva determinación de la uricemia.

El análisis de las cifras normales de ácido úrico sérico, interesa no tanto para el diagnóstico de la enfermedad, sino por los riesgos que los niveles altos de ácido úrico traen aparejados. Porque la hiperuricemia, cualquiera sea su causa (primitiva o secundaria), expone a la aparición de artropatías agudas o crónicas, concreciones uráticas en los tejidos, nefropatía y cálculos renales, enfermedad vascular y otras lesiones. Dicho de otra forma: la hiperuricemia acarrea un riesgo articular, un riesgo renal, un riesgo tisular y un riesgo vascular. La gota es la materialización de un riesgo permanente (riesgo articular) dentro de una alteración metabólica, pero no es una enfermedad obligatoria (sólo 1/3 de los hiperuricémicos desarrollan gota). De allí que hiperuricemia no es igual a gota, y esto vale para todas las hiperuricemias, cualquiera sea su causa.

Las posibilidades de aparición de gota en el curso de una hiperuricemia, dependen de las cifras de hiperuricemia, del clima, del pH y otros factores, de la duración de la hiperuricemia.

Cuanto mayor es el valor de la uricemia mayor es el riesgo. El riesgo parece bajo en sujeto con uricemias de 7 mg % o menos. El riesgo se vuelve mayor por encima de 8 mg %. La artropatía gotosa es rara en personas con niveles bajos de urato. Sería muy útil definir el nivel sérico de urato por encima del cual pueden ocurrir complicaciones y por debajo del cual ellas no se producen nunca. Desgraciadamente ese nivel no existe porque hay otros factores que influyen en el riesgo. De cualquier forma, en la práctica, hay que tratar que los gotosos mantengan niveles por debajo de los 7 mg %.

Los cálculos son más comunes y aparecen con niveles más bajos de uricemia en zonas cálidas y secas. Las artropatías agudas, tofos y cálculos urinarios están relacionados con el pH y otros factores que influyen sobre la solubilidad. Ello explica la necesidad, fundamentalmente para el riñón, de la alcalinización de la orina a través de bebidas bicarbonatadas.

La duración de la hiperuricemia aumenta el riesgo en una forma no muy clara. La gota en general se instala luego de años de evolución (promedio 45 años en el hombre). Los tofos son manifestaciones tardías de los niveles más altos de uricemia.

Factores desconocidos intervienen, seguramente, para que un alto porcentaje de sujetos hiperuricémicos cursen su vida sin manifestaciones gotosas: hiperuricemias asintomáticas.

RIESGO VASCULAR

Hoy en día debe considerarse que la enfermedad vascular es una complicación muy frecuente, cuando no grave, en el curso de una hiperuricemia. El sistema circulatorio tiene una tendencia especial a las alteraciones patológicas precoces en el curso de esta afección. Los depósitos de ácido úrico, así como las alteraciones esclerosas y degenerativas subsecuentes, pueden afectar a la casi totalidad de los vasos sanguíneos, como también a las tónicas cardíacas y a las válvulas aórticas y mitrales.

En las series del hospital Henry Ford parece existir una marcada incidencia de trombosis en pacientes gotosos (16).

En el estudio de Framingham (17), la enfermedad coronaria aparece con el doble de frecuencia en pacientes gotosos que en la población general y tres veces más frecuente en pacientes gotosos que en personas con niveles bajos de ácido úrico en el suero. Autores como Kuzell (18), encuentran que el infarto de miocardio es responsable de la muerte del 61% de los gotosos contra 20% de la población general.

Por otro lado, una serie de estudios (19,20,21) encuentran que la hiperuricemia es un hallazgo frecuente en la insuficiencia coronaria.

¿De qué manera la hiperuricemia puede inducir una insuficiencia coronaria? Para Seegmiller, cuando la hiperuricemia

uricemia pasa los 7 mg % existen en la sangre cristales de urato en exceso que precipitan, alteran las paredes vasculares y son el punto de partida para el ateroma. Pero es sobre las alteraciones plaquetarias que insisten la mayoría de los autores en el momento actual (22,23). La hiperuricemia se acompaña de un aumento del ácido adenosindifosfórico, cuya porción no degradada favorece la hiperagregabilidad plaquetaria. Esta agregabilidad plaquetaria sería además favorecida por las formas alargadas de plaquetas, inducidas por el ácido úrico en exceso. Por otro lado la liberación de gránulos de dispersión conteniendo factores de la coagulación (serotonina, 5-hidroxitriptamina) produce una vasoconstricción que favorece la trombosis.

Como conclusiones prácticas digamos: 1) la uricemia y la uraturia deben formar parte de todo balance en una insuficiencia coronaria; 2) la hiperuricemia o la gota deben ser considerados como indicadores de casos potenciales de insuficiencia coronaria; 3) la normalización de las cifras de ácido úrico contribuye seguramente a suprimir uno de los factores de riesgo de ateroma.

Por último, un hecho indiscutible y por todos conocido, es la frecuente aparición de hipertensión arterial en el paciente gotoso.

RIESGO RENAL

Wardener (24), resume los cambios patológicos hallados en los riñones gotosos: 1) depósito de ácido úrico o de sus sales en el interior del parénquima renal; 2) cálculos de ácido úrico en la pelvis renal y en los túbulos colectores; 3) pielonefritis; 4) nefrosclerosis; 5) alteraciones histológicas similares a las que se encuentran en la glomerulonefritis crónica (estos cambios no tienen explicación muy clara). Los procesos y alteraciones patológicas renales, no son necesariamente por la formación de depósito de cristales de ácido úrico, sino principalmente y en la mayoría de los casos, por pequeñas esclerosis vasculares.

También es conveniente saber que los trastornos renales no son paralelos a la complicación articular. Existen pacientes hiperuricémicos cuyos únicos síntomas pueden ser fallos renales progresivos, hipertensión o litiasis recidivante.

Es pues, muy importante someter a los pacientes hiperuricémicos y especialmente a los gotosos, a análisis periódicos de orina y creatininemia.

Por otro lado, el gotoso puede mostrar una historia de cólicos nefríticos antes de que la complicación articular se ponga de manifiesto. En estudios sobre la formación de cálculos de ácido úrico, se ha informado sobre la excreción de una orina extraordinariamente ácida, de donde la conveniencia de alcalinizar la orina (agua bicarbonatada).

CLINICA

La gota es una enfermedad, en la mayoría de los casos, genodistrófica (gota primaria) pudiendo en algunos casos ser consecuencia de una enfermedad conocida (gota secundaria). Caracterizada por perturbaciones en el metabolismo de las purinas, se manifiesta por accesos inflamatorios agudos que afectan sobre todo la articulación y por una sobrecarga urática tisular (hiperuricia) que termina por favorecer depósitos uráticos, preferentemente en el órgano articular, donde puede conducir a destrucciones importantes y a severas invalideces, así como en el riñón donde a través de la agresión intersticio-túbulo-glomerular puede llevar a la insuficiencia renal.

La gota, en su historia natural, puede pasar por tres períodos, cuyo cumplimiento no es obligatorio, pudiendo quedar la enfermedad reducida a uno de ellos. Un primer período de hiperuricemia asintomática; un segundo período de artritis gotosa aguda y un tercer período de artropatía crónica. Clínicamente puede presentarse como una gota aguda o una gota crónica, ambas a expresión articular o extraarticular. La gota aguda articular puede ser monoarticular (podágrica o extrapodágrica) o poliarticular. La gota crónica, tofácea o no tofácea.

Es además importante conocer las formas evolutivas. Se distinguen:

1) Formas benignas, que constituyen un 7%. Son formas agudas, nada evolutivas. Las crisis son poco frecuentes. Nunca hay tofos ni artropatías uráticas. Cursan con uricemias bajas. Molestan poco.

2) Formas medianas, es la forma más común (76% de los casos). Los tofos y las artropatías crónicas aparecen luego de una larga evolución. Son poco invalidantes. A veces hay nefropatía, pero de muy lenta evolución. La expectativa de vida en general, no está acortada.

3) Formas severas, por suerte poco frecuentes (7% de los casos). Se instalan antes de los 30 años de edad; entran a la cronicidad en menos de cinco años: son precozmente invalidantes; la insuficiencia renal es importante y la expectativa de vida está acortada.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico de gota se hará basándose en los dos criterios siguientes:

1) La demostración de cristales de urato en el líquido sinovial o la deposición de uratos en tejidos detectables por examen químico o microscópico. La demostración de un cálculo urinario no satisface este criterio.

2) La presencia de dos o más de los siguientes 4 elementos:

a) una historia clara (y/u observación) de ataques de dolor y tumefacción en alguna articulación de los miembros. Estos ataques, en especial en etapas precoces,

deben poseer un comienzo brusco, dolor intenso y evolucionar hacia una completa remisión clínica en 1 o 2 semanas;

b) una historia clara de podagra, es decir, un ataque como el señalado precedentemente, localizado en el dedo gordo del pie;

c) la presencia de tofos;

d) una historia clara (y/u observación) de buena respuesta a la colchicina expresada en una amplia y rápida reducción de los signos objetivos de la inflamación de un período de 48 hs. desde el comienzo de la terapéutica.

Las cifras de uricemia no figuran dentro de los criterios diagnósticos de gota. Es un error, cometido con frecuencia, catalogar a un hiperuricémico de gotoso o desconocer una gota con cifras de uricemia normales.

TRATAMIENTO

La gota es una enfermedad crónica que debe ser tratada indefinidamente. El tratamiento implica pues una vigilia continua, similar a la de la diabetes. Esto exige una autodisciplina del paciente y un interés continuo del médico. Se puede así reducir los ataques agudos y evitar o aplazar el desarrollo de alteraciones crónicas en las articulaciones y órganos, impidiendo las fatales complicaciones renales y vasculares. Por otro lado, el tratamiento moderno no sólo impide la progresión de la afección, sino que logra la regresión de síntomas como lo ponen de manifiesto la reabsorción de tofos, la mejoría de la función renal, etc.

En el tratamiento de la gota debe distinguirse el tratamiento de la crisis aguda de gota y el tratamiento de fondo de la enfermedad, o sea el tratamiento de la hiperuricemia. Uno yugula el episodio agudo y el otro corrige la dispurinia.

Tratamiento de la Crisis Aguda

Durante el ataque agudo, debe hacerse reposo funcional de la articulación afectada y protegerla de los estímulos exteriores.

La colchicina sigue siendo el medicamento de elección para el ataque agudo de gota. Nosotros la administramos a razón de 1 mg (1 comprimido) cada hora, hasta 4 a 6 mg diarios, repitiendo la posología diariamente hasta obtener mejoría franca de los síntomas; si aparecen manifestaciones de toxicidad (náuseas, vómitos y especialmente diarreas) se suspende. Por lo común el alivio de los síntomas ocurre antes de la aparición de las manifestaciones de intolerancia y desaparecen en forma espectacular coincidiendo con la aparición de diarreas. Es eficaz en la mayoría de los casos. Los fracasos se deben en su mayor parte al hecho de que el paciente no puede mantener una posología suficiente a causa de la diarrea; en ocasiones porque el tratamiento se

inicia varios días después de comenzada la crisis (la fluxión gotosa debe ser tratada en las primeras horas de su inicio); otras veces porque la posología inicial es insuficiente; por último son responsables del fracaso, la disminución rápida de la dosis o la supresión precoz del tratamiento, por lo que una vez producida la regresión neta de la fluxión, deberá proseguirse con una dosis de 1 mg diario hasta la curación completa. La colchicina por vía endovenosa (ampollas de 1 mg de colchicina) la hemos utilizado en aquellos casos donde existían contraindicaciones para el empleo de la vía oral, así como para el uso de fenilbutazona y corticoesteroides, caso concreto, en el postoperatorio inmediato de una gastrectomía por ulcus.

Tiene el inconveniente de producir inflamación venosa y/o perivenosa, situación más penosa y más durable que el propio acceso agudo de gota por lo cual deberá perfundirse una solución de suero (fisiológico o glucosado), inyectando la colchicina (diluida en 10 cc de suero) lentamente por la tubuladura, luego de tener la seguridad de estar en vena.

La fenilbutazona es sumamente eficaz, a condición de emplearla a la dosis de 500 a 600 mg diarios. La reservamos para los casos en los que no puede usarse la colchicina o ésta ha fracasado. Puede administrarse por vía oral o intramuscular. Deben respetarse las contraindicaciones: ulcus digestivos o antecedentes del mismo, cirrosis hepática, insuficiencia renal, etc.

Los corticoesteroides pueden ser utilizados y son eficaces a dosis suficientes (40 mg de prednisona diarios). Nosotros los empleamos sólo cuando el tratamiento, en general iniciado tardíamente, no consigue yugular totalmente la crisis.

En resumen: el tratamiento habitual del acceso agudo de gota es la colchicina. Sólo si la colchicina fracasa, se utilizará la fenilbutazona y en casos especiales los corticoesteroides.

Tratamiento de fondo

El tratamiento de fondo de la gota se resume en el régimen alimenticio y la medicación hipouricémica.

Régimen alimenticio. Depende de tres reglas:

1) Restricción global de calorías, no aportando más que las calorías necesarias para cada caso. Todo exceso alimentario, que conduce también a la obesidad, aporta materiales para la síntesis úrica. Es importante pues, corregir el sobrepeso y los errores en la alimentación sin caer en regímenes hipocalóricos exagerados que llevan a la 'autofagia' y generan a su vez hiperuricemias secundarias.

2) El régimen debe ser restringido en alimentos capaces de aumentar el 'pool' de uratos. Es, pues, necesario excluir los alimentos purinóforos (ricos en purinas), como vísceras, mariscos, embutidos, conservas (fáciles de privarse desde que no constituyen elementos fre-

cuentas en la dieta) y evitar los alimentos purinógenos (precursores de purinas), difíciles de prohibir, como hidratos de carbono, aminoácidos esenciales, lípidos. Los lípidos producen accesos agudos porque su catabolismo lleva a compuestos como el ácido hidroxibeta-butírico que reduce el clearance de uratos. El alcohol es novico bajo todas sus formas, por lo cual deberá prohibirse.

3) El gotoso deberá estar sometido sistemática y constantemente a la llamada 'cura de diuresis' o 'poliuria alcalina', que consiste en la ingestión de líquidos alcalinos (agua bicarbonatada) en cantidades mayores a la habitual. Nosotros prescribimos 2 a 3 litros de agua mineral por día. La cura de diuresis se justifica porque el clearance de uratos aumenta cuando se favorece la eliminación renal; la alcalinización evita la precipitación de uratos y la consecutiva formación de cálculos.

Medicación hipouricemiante. La reducción de la uricemia es la base natural del tratamiento de la gota. El régimen y la cura de diuresis, son insuficientes en la mayoría de los casos para descender la uricemia a niveles de seguridad, es decir, a aquellos en los que las precipitaciones de uratos son improbables, discretas o nulas, por lo que deben usarse drogas hipouricemiantes. Dentro de ellas se reconocen dos grupos de acción farmacológica totalmente diferente: 1) lo que aumentan la excreción renal de uratos, drogas uricosúricas o uricoeliminadores; 2) las que interfieren alguna de las etapas del metabolismo del ácido úrico, drogas inhibitorias de la síntesis de las purinas o parametabolitos.

Los uricosúricos de uso corriente hace algunos años en el tratamiento de la gota, han sido desplazados y reemplazados por los parametabolitos porque la acción farmacológica de los medicamentos modernos es más lógica y satisface más desde que limita la formación úrica. Los uricosúricos no limitan la síntesis del ácido úrico y están contraindicados en casos de litiasis renal, insuficiencia renal, etc.

Los parametabolitos son sustancias que se caracterizan farmacológicamente porque actúan bloqueando a diversos niveles el ciclo metabólico del ácido úrico, sea al inicio o al final del ciclo corto. Los que actúan al inicio del ciclo corto (hepatocatalasa, ácido orótico, uricasa) son poco usados y con ellos no tenemos experiencia. De los que actúan al final del ciclo corto, derivados de la pirazol-pirimidina (allopurinol, oxipurinol, tiopurinol) el más importante es el allopurinol, potente inhibidor de la xantinaoxidasa. Es indudable que la introducción de este producto en la terapéutica de la gota, ha determinado un cambio fundamental en ella y en el pronóstico de la afección. Puede ser usado en hiperuricemias de cualquier etiología (primitivas o secundarias), con o sin litiasis úrica, con o sin nefropatía, con o sin insuficiencia renal. El allopurinol lo usamos a dosis de 300 mg diarios. Como cualquier otro hipouricemiante, puede desencadenar accesos fluxivos (más especialmente en la gota tofácea), por lo cual, para disminuir el riesgo, debe prescribirse junto al allopurinol, sistemáticamente, 1 mg de colchicina, por un período suficientemente prolongado (mínimo 6 meses). Su tolerancia es excelente y

no se ha probado toxicidad hepática, ni interferencia con otros metabolismos (la xantinaoxidasa interviene también en el metabolismo del hierro).

No se ha comprobado la formación de cálculos de xantina, ni inconvenientes a nivel ocular, como se sugirió.

Los uricosúricos (probenecid, anturán, zoxazolamina, benzodiarona) nosotros los usamos en circunstancias poco frecuentes, como es en los hiposecretores, de allí que es de buena práctica, en todo hiperuricémico conocer las cifras de ácido úrico excretado por el riñón en 24 horas o sea la uricuría. En nuestro país disponemos de un sólo uricosúrico: el probenecid.

En resumen, cualquiera sea el tipo de hiperuricemia, nosotros prescribimos: régimen alimenticio, sin las restricciones que se aconsejaban antes y que equivocadamente se siguen indicando, junto a 2 o 3 litros de agua mineral diarios; allopurinol 300 mg diarios, en una sola toma o repartidos en tres tomas, asociados a 1 mg de colchicina en la noche. Si el paciente es hiposecretor y siempre que no logremos un descenso satisfactorio de la uricemia, en ausencia de contraindicaciones, efectuamos probenecid a la dosis de 1 g diario.

Hemos indicado en alguna oportunidad, la extirpación de masas tofáceas de codo, dorso de mano y talón, por las molestias mecánicas o el peligro de ulceración de las mismas. En otro caso, la extirpación de un tofo de túnel carpiano responsable de un síndrome de compresión del mediano.

Autores como Ryckewaert, en las gotas a crisis poco frecuentes, sin tofos ni artropatía urática y con hiperuricemias por debajo de 8 mg, difieren la prescripción de hipouricemiantes y se limitan a recomendar el régimen. Contrariamente otros autores estiman que todo gotoso debe ser tratado integralmente y otros sostienen que no sólo los gotosos deben recibir medicación hipouricemiante sino también las hiperuricemias asintomáticas. Esto último se presta a la polémica; la indicación de prescribir un tratamiento hipouricemiante a una hiperuricemia asintomática se justifica únicamente por el cuidado de evitar la gota. Como en el momento actual no está demostrado que la hiperuricemia pueda engendrar alteraciones antes del primer acceso de gota, autores como Ryckewaert, prefieren esperar que ello sobrevenga antes de someter a los pacientes a un tratamiento medicamentoso indefinido. Sin embargo, la inocuidad a largo término demostrada por algunos hipouricemiantes, hace lógico el encarar una terapéutica preventiva, especialmente en hiperuricemias elevadas, donde los riesgos son mayores.

Résumé

L'auteur parle d'abord du trouble métabolique au cours duquel apparaît la goutte. Puis, il donne les chiffres normaux d'uricémie et il analyse le rôle de l'alimentation et d'autres facteurs. Il rappelle le double transfert tubulaire de l'acide urique pour expliquer l'action sou-

vent paradoxale de pas mal de substances sur l'uraturie et l'uricémie.

L'auteur analyse les risques des hyperuricémiques et donne enfin les critères cliniques et diagnostiques et l'actuel traitement de la goutte.

Summary

Following reference to the metabolic disturbance

during which gout develops, this report begins by defining the normal rates of uricemia and analyzing the role of diet and other factors. Stress is laid on the double tubular transfer of uric acid to account for the at times paradoxical action of many substances upon uraturia and uricemia.

Also listed and analyzed are the risks hyperuridemics are subject to, the report ending up with clinical considerations, diagnostic criteria and the updated treatment of gout.

Bibliografía

- 1) MAC CARTY, D.J., HOLLANDER, J.L.: Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann. Inter. Med.* 1961; 54:452-460.
- 2) FAIRES, J.S., MAC CARTY, D.J.: Acute arthritis in man and dog produced by intrasynovial injection of sodium urate crystals. *Clin. Res.* 1961; 9:329.
- 3) FAIRES, J.S., MAC CARTY, D.J.: Acute arthritis in man and dog after intrasynovial injection of sodium urate crystals. *Lancet*, 1962; 2: 682.
- 4) SEEGMILLER, J.E., HOWELL, R.R., MALAWISTA, S.E.: The inflammatory reaction to sodium urate. *J.A.M.A.* 1962; 180: 469-475.
- 5) MAC CARTY, D.J.; KOHN, N.N.; FAIRES, J.S.: The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritis patients: the "Pseudogout syndrome" 1. *Clinical Aspects. Ann. Intern. Med.* 1962; 56:711-737.
- 6) MAC CARTY, D.J.; PHELPS, P., PYENSON, J.: Crystal induced inflammation in canino joint. 1. An experimental model with quantification of the host response. *J. Exper. Med.* 1966; 124:99-114.
- 7) MAC CARTY, D.J., GATTER, R.A.: Recurrent acute inflammation associated with focal apatite crystal deposition. *Arthr. Rheum* 1966; 9:804-819.
- 8) SCHUMACHER, H.R.: Pathology of the synovial membrane in gout. Light and electron microscopic studies. Interpretation of crystals in electron micrographs. *Arthr. Rheum.* 1975; 18:771-782.
- 9) DIEPPE, P.A.; HUSKISSON, E.C.; CROCKER, P.; WILLOUGHBY, D.A.: Apatite deposition disease. A new arthropathy. *Lancet*. 1976; 1:266-268.
- 10) SCHUMACHER, H.R., TSE, R., REGINATO, A.J., MILLER, J., MAURER, K.: Hydroxiapatite like crystals in synovial fluid cell vacuoles. A suspected new cause of crystal induced arthritis *Arthr. Rheum.* 1976; 19:821.
- 11) SCHUMACHER, R.H., SOMYLO, P.A., TSE, R.L., MAURER, K.: Arthritis associated with apatite crystals. *Ann. Inter. Med.* 1977; 87:411-416.
- 12) MAC CARTY, D.J., HOGAN, J.M.: Inflammatory reaction after intrasynovial injection of microcrystalline adrenocorticosteroid. *Arthr. Rheum.* 1964; 7:359-367.
- 13) KAHN, C.B., HOLLANDER, J.L., SCHUMACHER, H.R.: Corticosteroid crystals in synovial fluid. *J.A.M.A.* 1970; 201:807-809.
- 14) MIKKELSEN, W.M., DODGE, H.J., VALKENBURG: The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia, Tecumseh, Michigan 1959-1960. *Am. J. Med.* 1965; 39:242.
- 15) RYCKEWAERT, A., DRY, J., PAOLOGGI, F., LELLOUCH, J.: Taux de l'uricémie dans la population générale; quelques correlations de l'uricémie. *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.* 1966; 11:72-78.
- 16) MOORE, C.B., WEISS, T.E.: Uric acid metabolism and myocardial infarction. In: *H. Ford Hospital International Symposium*. Boston, 1963. p. 459.
- 17) DAWBER, T.R.: Coronary heart disease; the Framingham study *Bibl. Cardiol.* 1963; 13:9.
- 18) KUZELL, W.C.: Some observations on 520 gouty patients. *J. Chron. dis.* 1955; 2:645.
- 19) MAY, V., ROBERT, H.: Fréquence de l'hyperuricémie et de la goutte dans l'insuffisance coronarienne, de l'anor a l'infarctus du myocarde. *Rev. Rhum.* 1975; 43:467-470.
- 20) FEBURE, M., CALMICHE, P.: Hyperuricémie et infarctus du myocarde. *Concours Méd.* 1972; 94:4549-4551.
- 21) FESSEL, J.: Hyperuricemia in healthy and disease. *Sem. Arthr. Rheum.* 1972, 1:4.
- 22) MAY, V., ROBERT, H.: L'insuffisance coronarienne chez les goutteux. *Rev. Rhum.* 1975; 42:471-474.
- 23) ROBERT, H.: Hyperuricemia, goutte et coeur. Paris, 1974. These médicale.
- 24) DE WARDENER, H.E.: The kidney. Boston, Little Brown, 1963. p. 332-336.