

Enfermedades osteoarticulares relacionadas con el síndrome metabólico. Artritis por microcristales

ARTURO RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

Las artritis por microcristales se refieren a aquellos procesos de inflamación articular (artritis) que se acompañan de derrames articulares importantes, y que transfieren este proceso inflamatorio fuera de la articulación y presentan inflamación sistémica, con fiebre y afectación del estado general. El factor desencadenante de la respuesta inflamatoria es la presencia de microcristales en las estructuras articulares que activan a las células de la sinovial y que a su vez reclutan a los leucocitos que son los responsables de la inflamación. Existen diferentes cristales capaces de inducir artritis, pero los relacionados con trastornos del síndrome metabólico (SM) solo son los de urato monosódico. La hiperuricemia es el aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre. La gota es la enfermedad que dicho aumento es capaz de inducir. El proceso metabólico para la formación del ácido úrico y su traslado a través de la sangre disuelto en esta, hasta llegar al glomérulo renal para ser filtrado y finalmente eliminado en la orina, es complejo y diferentes mecanismos pueden inducir hiperuricemia (multicausal). Por su mecanismo de producción, se puede catalogar a la artritis gotosa como un proceso autoinflamatorio, lo que tiene repercusiones terapéuticas. El denominado SM que incluye: diabetes, hiperlipidemia, obesidad e hipertensión, está epidemiológicamente relacionado con hiperuricemia y, por tanto, con la gota. Así mismo, las causas genéticas de predisposición a la hiperuricemia son claras, por la presencia de varios componentes de una misma familia con gota, especialmente con lazos de consanguinidad. Independiente del tratamiento sintomático de la gota, el objetivo final del tratamiento es conseguir la normouricemia, pero en los pacientes con hiperuricemia se deben alcanzar niveles de hipouricemia (valores en el límite inferior de la normalidad) con el objetivo de conseguir limpiar los depósitos anteriores de ácido úrico en los tejidos. Por otro lado, se ha puesto mucho énfasis en los últimos tiempos sobre las implicaciones del daño cardiovascular (CV) por alopurinol y febuxostat en pacientes con gota, y así la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU. emitió una alerta de seguridad pública, en respuesta a los resultados del ensayo de seguridad CV de febuxostat y alopurinol en pacientes con gota y morbilidad CV (CARES). El ensayo CARES no mostró diferencias significativas entre el alopurinol y el febuxostat en el objetivo primario (presencia de eventos CV en sujetos con gota y comorbilidades establecidas al inicio del estudio). Sin embargo, hubo un riesgo significativamente mayor de morbilidad CV y mortalidad por todas las causas con febuxostat, lo que lo colocan en segunda línea de tratamiento.

Palabras clave: Hiperuricemia. Gota. Síndrome metabólico.

ABSTRACT

Arthritis by microcrystals refers to those processes of joint inflammation (arthritis) that are accompanied by significant joint effusions, and that transfer this inflammatory process out of the joint and present systemic inflammation, with fever and general condition impairment. The triggering factor of the inflammatory response is the presence of microcrystals in the joint structures that activate the synovial cells and which, in turn, recruit the leukocytes that are responsible for the inflammation. There are different crystals capable of inducing arthritis, but those related to disorders of the metabolic syndrome are only those of monosodium urate. Hyperuricemia is the increase of uric acid levels in the blood. Gout is the disease that said increase is capable of inducing. The metabolic process for the formation of uric acid and its transfer through the blood dissolved in it, until reaching the renal glomerulus to be filtered and finally eliminated in the

urine, is complex and different mechanisms can induce hyperuricemia. Due to its production mechanism, gouty arthritis can be classified as an autoinflammatory process, which has therapeutic repercussions. The so-called metabolic syndrome that includes: diabetes, hyperlipidemia, obesity and hypertension, are epidemiologically related to hyperuricemia, and therefore to gout. Likewise; the genetic causes of predisposition to hyperuricemia are clear, due to the presence of several components of the same family with gout, especially with consanguinity bonds. Regardless of the synthetic treatment of gout, the ultimate goal of treatment is to achieve norm uricemia, but in patients with hyperuricemia should reach levels of hypouricemia (values in the lower limit of normal) in order to get clean previous deposits of uric acid in the tissues. On the other hand, there has been a lot of emphasis in recent times on the implications of cardiovascular (CV) damage due to allopurinol and febuxostat in patients with gout, and thus the FDA issued a public safety alert, in response to the results of the CV safety trial of febuxostat and allopurinol in patients with gout and CV morbidity (CARES). The CARES trial showed no significant differences between allopurinol and febuxostat in the primary end point composed of CV events in subjects with gout and comorbidities established at the beginning of the study. However, there was a significantly higher risk of CV morbidity and all-cause mortality with febuxostat, which place it in the second line of treatment. (DOLOR. 2019;34:14-26)

Key words: Hyperuricemia. Gout. Metabolic syndrome.

Corresponding author: Arturo Rodríguez de la Serna, arturojj@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las artritis por microcristales se refieren a aquellos proceso de inflamación articular (artritis) que se acompañan de derrames articulares importantes, y que transfieren este proceso inflamatorio fuera de la articulación y presentan inflamación sistémica, con fiebre y afectación del estado general.

El factor desencadenante de la respuesta inflamatoria es la presencia de microcristales (de ahí su nombre) en las estructuras articulares que activan a las células de la sinovial y que a su vez, reclutan a los leucocitos que son los responsables de la inflamación (vida infra) (Fig. 1).

Existen diferentes tipos de microcristales: unos que podemos considerar frecuentes, por el número de veces que observamos que se presentan en la población, y serían el urato monosódico (forma aguda = gota úrica y forma crónica = gota crónica); el pirofosfato cálcico (PFC) (forma aguda = gota cálcica o pseudogota y forma crónica = artropatía crónica por cristales de PFC); la hidroxipatita (FCH) (forma aguda = tendinitis cálcica y forma crónica = artropatía crónica por FCH), y finalmente pueden existir depósitos mixtos, en los que se mezclen en la misma articulación dos o más de estos tipos de cristales, hecho más frecuente en la clínica que lo esperado. Por otro lado, existen multitud de sustancias capaces de cristalizar dentro de la articulación y producir un episodio de artritis que en comparación con los anteriores suelen ser raros, con una carga inflamatoria menor y casi nunca con repercusión sistémica, que

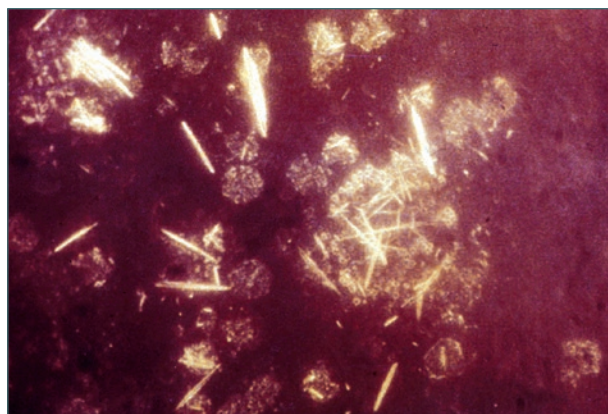


Figura 1. Imagen típica observada al microscopio, donde se ven numerosos cristales de urato monosódico, cristalizados dentro de la articulación, nadando en el líquido sinovial y localizados algunos dentro de un leucocito polimorfonuclear.

denominamos por ello infrecuentes y que corresponden a lípidos (colesterol u otros), proteínas (aminoácidos, crioglobulinas u otros) o son iatrogénicos/artefactos (corticoides, heparina de litio u otros).

De hecho, si enumeramos las sustancias que se pueden considerar causantes de una artritis por cristalizar en la articulación serían: urato monosódico, FCH, fosfato tricálcico, fosfato octocálcico, PFC, fosfato dicálcico dihidratado o brushita, fosfato cálcico anhidro o monetita, oxalato cálcico, carbonato cálcico, colesterol, cristales lipídicos líquidos, fosfolipasa o Charcot-Leyden, otros cristales lipídicos, corticosteroides sintéticos, cistina, xantina e hipoxantina, oxipurinol, crioglobulinas, aluminio, hemoglobina y cuerpos extraños¹.

En la tabla 1 podemos observar la relación entre el tipo de cristal y la forma de presentación clínica de los más frecuentemente observados, diferentes del urato monosódico, causante de la gota.

HIPERURICEMIA Y GOTA

La hiperuricemia es el aumento de los niveles de ácido úrico en la sangre. La gota es la enfermedad que dicho aumento es capaz de inducir. Para poder entender con mayor exactitud las causas y consecuencias de la hiperuricemia, es conveniente saber cómo se produce el ácido úrico en el organismo, y cuál es su relación con el metabolismo en general (Fig. 2).

La enzima FRPF sintetasa (fosforribosil-pirofosfato-sintetasa) es la causante de inducir la formación del ácido inosínico, que supone un paso intermedio en la formación a su vez de los ácidos nucleicos, pero de éste directamente se forma la hipoxantina mediada por la acción de otra importante enzima, la hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (HGFRT). Finalmente la hipoxantina se transforma en xantina y sobre ella actúa la xantinoxidasa, formando el ácido úrico. El ácido úrico es el producto final en el metabolismo y formación de los ácidos nucleicos, necesarios para la vida, y estos a su vez están relacionados con la formación de proteínas, para lo cual es necesario haber ingerido previamente los aminoácidos que el organismo no es capaz de sintetizar, y relaciona la formación del ácido úrico con la dieta y el metabolismo glucídico de forma indirecta. Por otro lado, y de una forma directa, el ácido úrico puede formarse independiente de la dieta en el metabolismo de los ácidos nucleicos, en relación con la formación y destrucción celular (Fig. 3). La formación de ácido úrico se produce mediante el metabolismo de las purinas y la formación de ácidos nucleicos, que lleva a la formación de adenina y guanina, las cuales se transforman finalmente en ácido úrico (Fig. 2). Pero esto solo corresponde a una parte (1/3), ya que la más importante (2/3) deriva de la formación y destrucción celular, lo cual tiene importancia en el tratamiento de los procesos patológicos causados por el aumento de producción de ácido úrico, pues difícilmente se podrá controlar este exceso de formación solamente con medidas dietéticas.

Con todo ello nuestro organismo forma alrededor de 1.000 mg al día de ácido úrico, el cual como producto final de desecho del metabolismo deber ser eliminado, esta eliminación se realiza solo en una pequeña cantidad con las heces (unos 200 mg al día)

Tabla 1. Tipos de microcristales

Tipos de cristal	Asociaciones clínicas
Pirofosfato cálcico dihidrato	Pseudogota Artropatía crónica por pirofosfato Hallazgos en articulaciones de ancianos
Hidroxiapatita (y fosfatos cálcicos asociados)	Tendinitis calcificante Periartritis Sinovitis aguda Casos de artritis destructiva Artrosis
Colesterol (y otros lípidos)	Frecuentes en quistes sinoviales Hallazgo ocasional
Oxalato cálcico	Identificado en articulaciones de pacientes con insuficiencia renal terminal

y la mayor parte a través del riñón (600 mg al día, que viene a corresponder alrededor del 10% del filtrado glomerular). Esta eliminación se lleva a cabo por medio de un complejo mecanismo de absorción y secreción de dicho ácido úrico en los túbulos renales (Fig. 4), para ser finalmente excretado en la orina. Así, el ácido úrico que circula disuelto en la sangre es filtrado a través de los glomérulos renales hasta el túbulo contorneado proximal, donde es reabsorbido casi en su totalidad. Posteriormente en el túbulo contorneado distal sufre primero una excreción hacia dicho túbulo del 50% y más tarde en el mismo túbulo, algo más distal, es nuevamente reabsorbido en un 80%, para finalmente próximo al uréter ser de nuevo excretado y eliminado en la orina un 10% del inicialmente filtrado, que corresponde aproximadamente a los 600 mg que es necesario eliminar diariamente²⁻⁵.

Conviene conocer cómo se comporta el ácido úrico durante su traslado a través de la sangre disuelto en ésta hasta llegar al glomérulo renal para ser filtrado y finalmente eliminado en la orina.

Recordando la formación de las soluciones en química (Fig. 5), si en un recipiente ponemos un líquido (agua) y le echamos un soluto (azúcar) y revolvemos, el soluto se disuelve en el líquido de forma uniforme (solución). Si seguimos echando soluto (azúcar) llegará un momento en que no se disuelve más, y el soluto se deposita en el fondo (solución saturada).

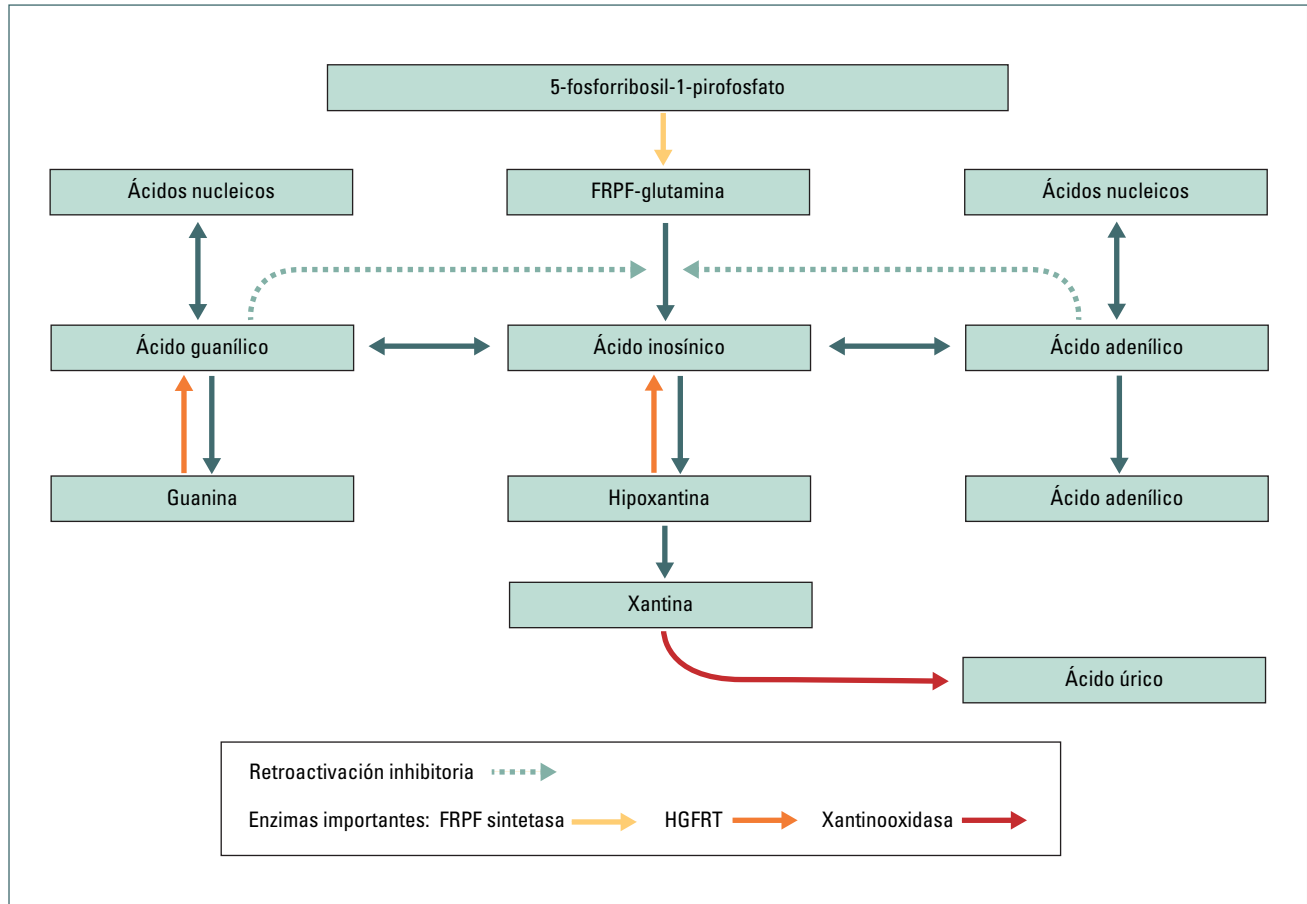


Figura 2. Formación del ácido úrico, a través el ciclo metabólico de los ácidos nucleicos y de las purinas. FRPF: fosforribosil-pirofosfato-sintetasa; HGFRT: hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa.

Si en un recipiente colocamos un líquido (agua) los niveles en el mismo se encuentran paralelos, por la ley de los vasos comunicantes (Fig. 6). Si en ese líquido (solución) echamos un soluto (sal o azúcar), la concentración de este se mantiene uniforme a todo lo largo del recipiente, porque los solutos tienden a difundir desde donde están más concentrados hasta donde menos, hasta igualarse. Si colocamos a continuación una membrana semipermeable, que deja pasar el líquido pero no los solutos y a continuación echamos un soluto, la concentración de la solución será diferente, con alta concentración en el lado que echamos el soluto y nula en el lado colocado a continuación de la membrana semipermeable. Si después quitamos la membrana, las concentraciones del soluto tienden a igualarse en toda la solución, nuevamente porque los solutos tienden a difundir desde donde están más concentrados hasta donde menos.

La forma disuelta en que el ácido úrico viaja en la sangre forma una solución, siempre que las concentraciones de éste en la sangre estén por debajo de un

nivel considerado normal (normouricemia). Si esta concentración se sitúa por debajo de unos límites considerados bajos, hablaremos de hipouricemia, situación ocasional y sin repercusión clínica directa (solo dependerá de la causa que ocasione estos bajos niveles [hiponutrición, hiperexcreción renal y otras]). Si, por el contrario, los niveles de ácido úrico se encuentran por encima de los niveles normales, hablamos de hiperuricemia. Como el ácido úrico se maneja por las leyes químicas de la concentración de las soluciones, cuando está más concentrado de lo normal en la sangre (hiperuricemia) tiende a difundir desde la sangre (muy concentrado) a los tejidos (concentración menor) y se deposita en cualquier tejido del organismo, desde el corazón, músculos o riñones hasta en el glande. Este depósito tiene siempre carácter patológico y repercusiones clínicas, lo que indica que cualquiera que sea el grado de hiperuricemia, siempre necesita tratamiento y cuando más temprano sea éste, mejor⁶.

Clínicamente hablando existen dos definiciones de hiperuricemia:

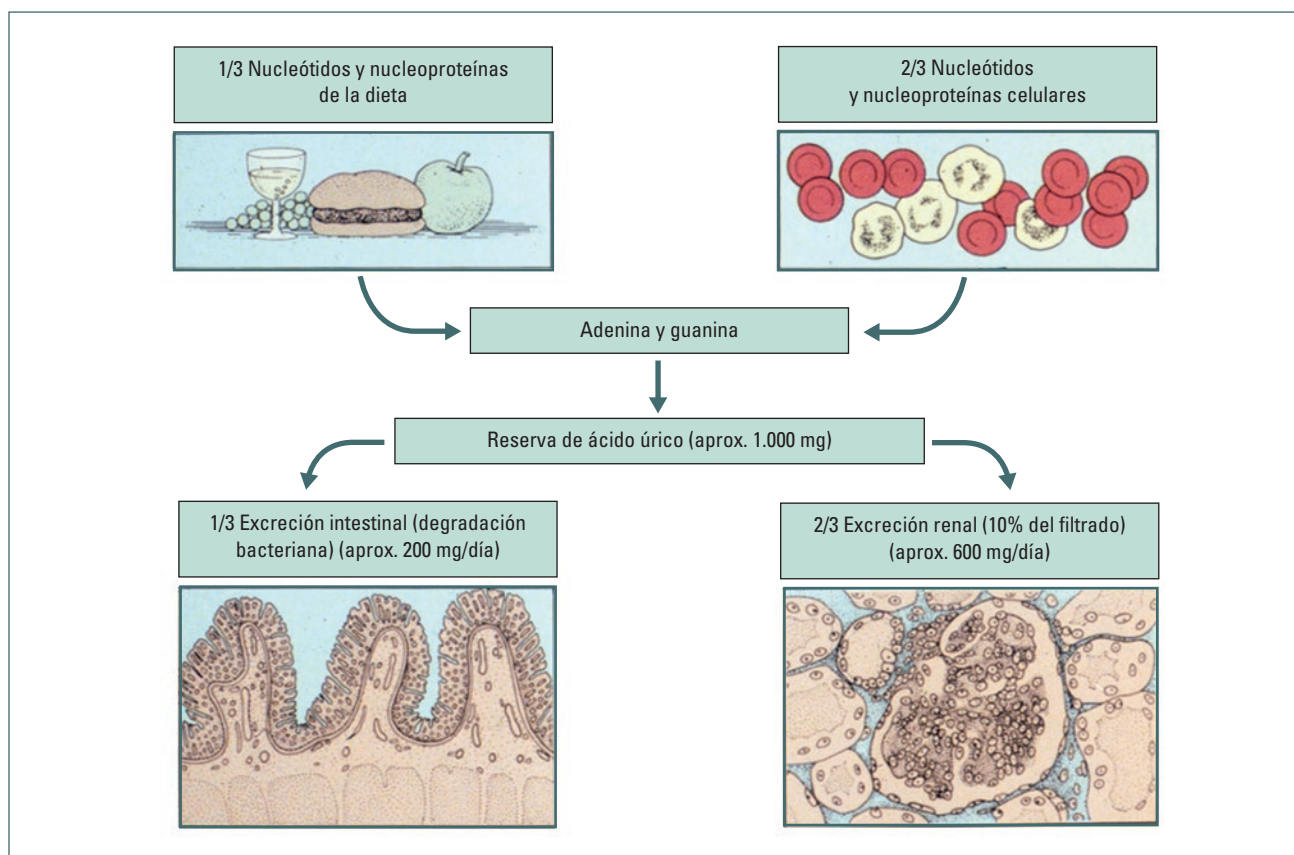


Figura 3. La formación de ácido úrico tiene relación directa con la dieta, a través del metabolismo de las purinas y la formación de ácidos nucleicos, que llevan a la formación de adenina y guanina, que se transforman finalmente en ácido úrico (Fig. 2), pero esto solo corresponde a una parte, ya que la más importante deriva del metabolismo de la formación y destrucción celular. La eliminación de este ácido úrico se realiza en su mayor parte en el riñón.

- Epidemiológica, basada en la distribución de los niveles de urato en la población, estratificada por grupos de edad o sexo.
- Fisiopatológica, más importante para el clínico, que se basa en la concentración de urato en plasma, por encima de la cual se produce una saturación del urato.

En la práctica clínica, la hiperuricemia se considera el nivel de urato en plasma igual o superior a 7 mg/dl (210-420 $\mu\text{mol/l}$), independientemente de la edad y el sexo⁷.

¿POR QUÉ SE PRODUCE ARTRITIS POR HIPERURICEMIA?

Cuando en una situación de hiperuricemia el ácido úrico que circula por los vasos de la membrana sinovial difunde dentro de la articulación y entra en contacto con el líquido sinovial, con unas características

diferentes a las de la sangre, cristaliza (en forma de urato monosódico), quedando no disueltos dichos cristales en el líquido sinovial (comportándose como si fuera una solución saturada). Estos cristales son reconocidos como extraños por las proteínas del complemento y se produce el fenómeno de la opsonización (Fig. 7), lo cual permite a los leucocitos polimorfonucleares que se encuentran en el líquido sinovial reconocerlos como extraños y atacarlos (Fig. 8). Los cristales de urato monosódico son fagocitados por los leucocitos polimorfonucleares, que poseen enzimas proteolíticas. Una vez dentro del leucocito los cristales no pueden ser destruidos por estas enzimas y pinchan al leucocito y le rompen su membrana, con lo cual las enzimas proteolíticas salen al líquido sinovial y en la articulación degradan los proteoglicanos, el ácido hialurónico y el colágeno, y afectan al metabolismo del condrocito, siendo pues las responsables del proceso inflamatorio que se genera (Fig. 9).

Sin tratamiento, este proceso autoinflamatorio (inducido pero no generado directamente por los cristales de

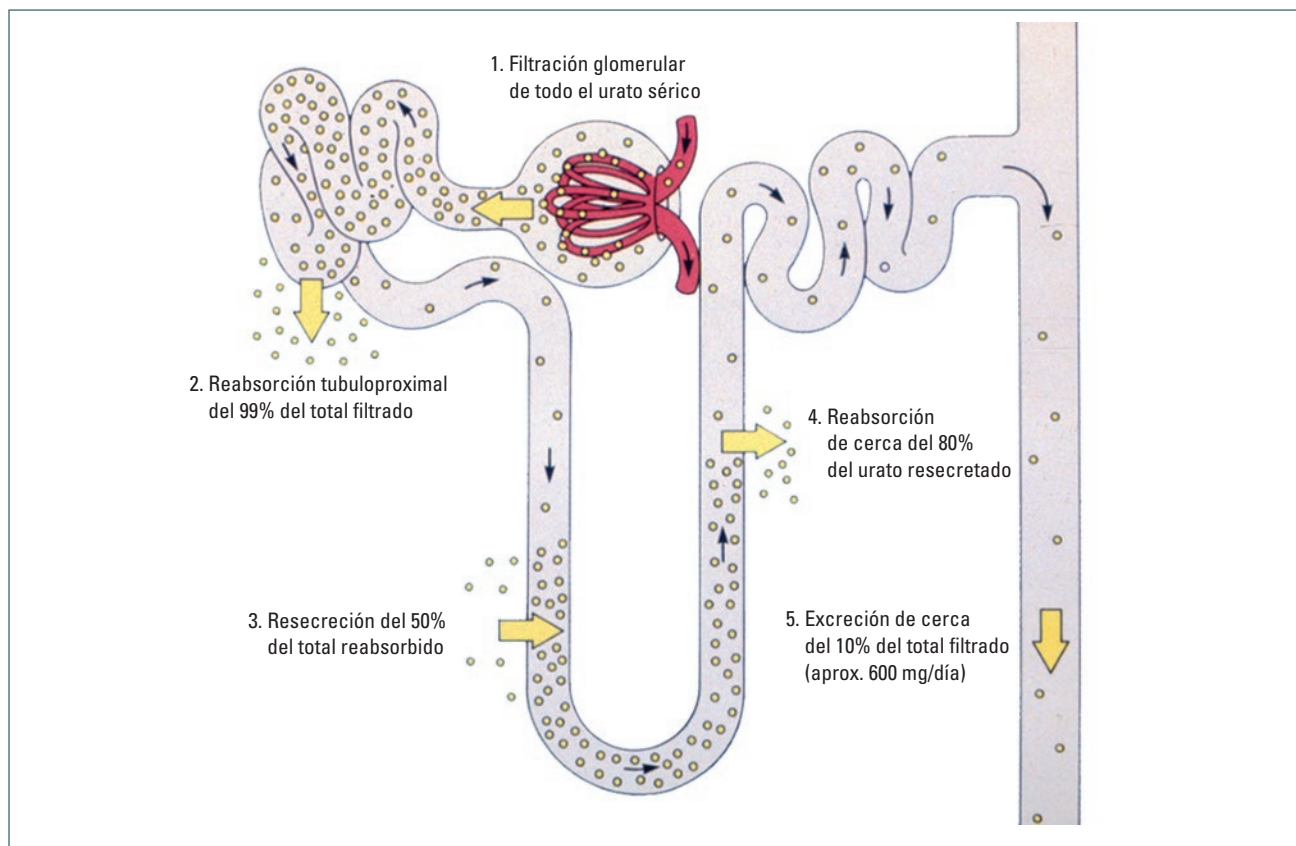


Figura 4. El ácido úrico que circula disuelto en la sangre es filtrado en los glomérulos renales hasta el túbulo contorneado proximal, donde se reabsorbe casi en su totalidad. Posteriormente, en el túbulo contorneado distal sufre primero una excreción hacia dicho túbulo del 50% y más tarde, en el mismo túbulo pero algo más distal, es nuevamente reabsorbido en un 80%, para finalmente, próximo al uréter, ser de nuevo excretado y eliminado en la orina un 10% del inicialmente filtrado, que corresponde aproximadamente a los 600 mg que es necesario eliminar diariamente.

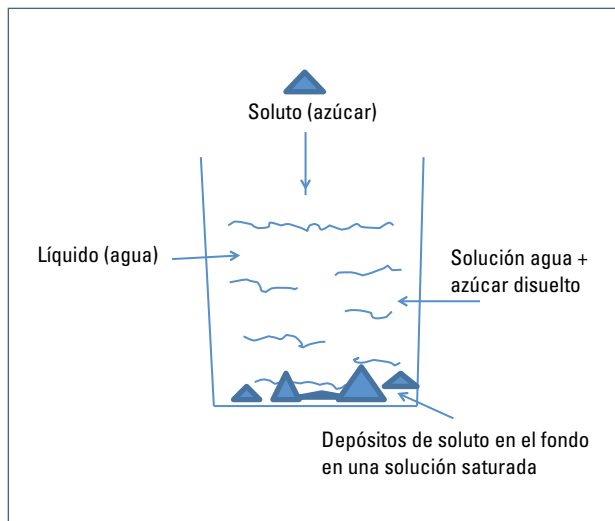


Figura 5. Si en un recipiente ponemos un líquido (agua) y le echamos un soluto (azúcar) y revolvemos, el soluto se disuelve en el líquido de forma uniforme (solución). Si seguimos echando soluto (azúcar), llegará un momento en que no se disuelve más y el soluto se deposita en el fondo (solución saturada).

urato monosódico) tiende a autolimitarse en 4-5 días. Entonces los cristales que no han sufrido deterioro se depositan en la superficie del cartílago hialino, adoptando una forma ondulada de surcos, similar a la generada por las olas del mar en las orillas arenosas (comunicación personal Dr. Eliseo Pascual), y permanecen ahí depositados hasta que un traumatismo o ejercicio violento vuelve a removerlos; entonces pasan al líquido sinovial e inducen un nuevo ataque de artritis, sin necesidad esta vez de estar relacionado con los niveles de uricemia en sangre. La única manera de poder eliminar estos cristales es que se vuelvan por donde vinieron, es decir, a través de los vasos sanguíneos de la membrana sinovial, para lo cual necesitamos que los niveles en sangre sean de hipouricemia para que por el mismo proceso de difusión viajen desde donde están más concentrados (esta vez en el líquido sinovial) hasta donde menos (sangre) y de ahí sean llevados al riñón y finalmente eliminados. De aquí se deduce el primer axioma del objetivo del tratamiento de la hiperurice-

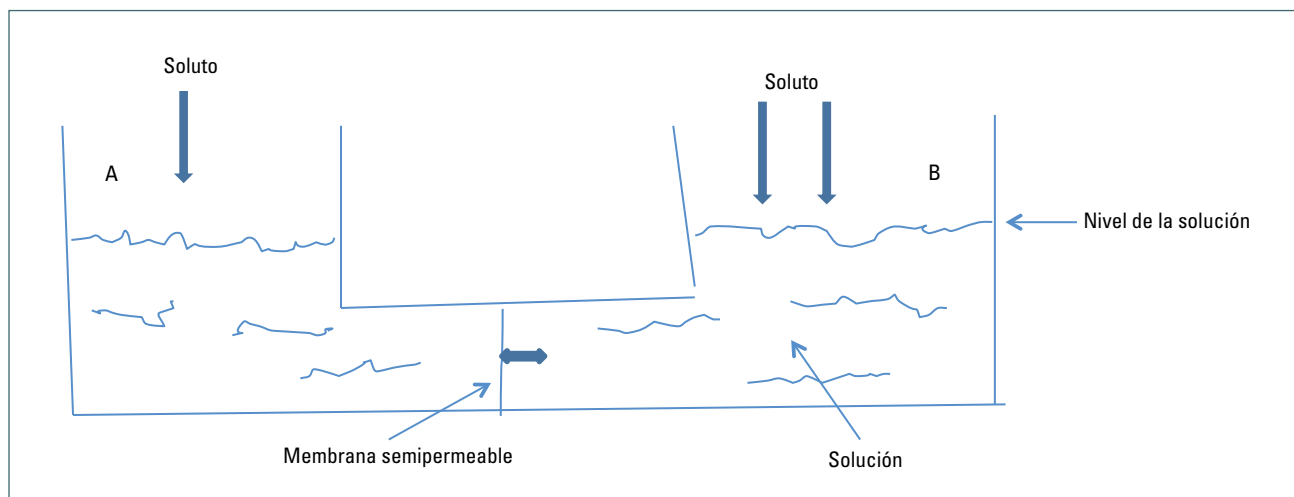


Figura 6. En un recipiente colocamos un líquido (agua) y los niveles se encuentran paralelos, por la ley de los vasos comunicantes. Si en ese líquido (solución) echamos un soluto (sal o azúcar) (una flecha), la concentración de este se mantiene uniforme a todo lo largo del recipiente, porque los solutos tienden a difundir desde donde están más concentrados hacia donde lo están menos, hasta igualarse. Si colocamos a continuación una membrana semipermeable, que deja pasar el líquido pero no los solutos (flecha horizontal) y a continuación echamos un soluto (dos flechas negras), la concentración de la solución será diferente, con alta concentración en B y nula en A. Si después quitamos la membrana semipermeable, las concentraciones del soluto en A y B tenderán a igualarse.

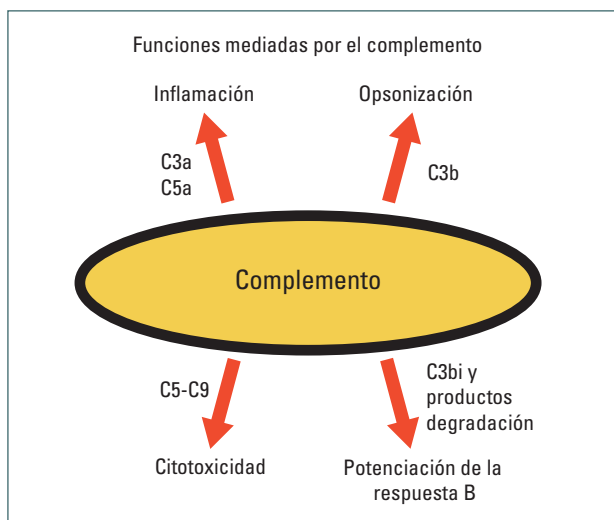


Figura 7. La opsonización es la capacidad que tienen las proteínas del complemento, y en particular la fracción C3b, de marcar las sustancias extrañas al organismo para que sean eliminadas, casi siempre mediante un proceso de inflamación.

mia, que no es normalizar los niveles de ácido úrico en sangre, sino colocarlos en niveles de hipouricemia, para de esta manera eliminar todos los depósitos de ácido úrico que se hayan producido en los tejidos. El catalogar a la artritis gotosa como un proceso autoinflamatorio tiene también repercusiones terapéuticas, ya que en la actualidad se considera a los inhibidores de la interleucina (IL) 1, como el anakinra (Kineret®), fármacos de elección para tratar

los procesos autoinflamatorios en la infancia, y también es un tratamiento utilizado en los ataques agudos de artritis gotosa^{8,9}.

¿EN QUÉ SE DIFERENCIA LA INFLAMACIÓN ARTICULAR DE LA GOTA Y DE LA ARTRITIS REUMATOIDE?

En la inflamación de la gota ocurren una serie de fenómenos moleculares ahora bien conocidos (Fig. 10). La presencia de cristales en el líquido sinovial produce la estimulación de los receptores de membrana de los leucocitos. Esta estimulación actúa como un interruptor y provoca la liberación de un mediador que actúa sobre el NLMP3 (inflammasoma) que se encuentra inactivo en fase de reposo. Esta estimulación produce una erección en la fracción flácida del inflammasoma e induce su activación; una vez activado actúa sobre el cardinal, quien a su vez activa a la procaspasa 1 y la transforma en caspasa. Así mismo, la IL-1B se encuentra flotando en el interior del citoplasma, inactiva por poseer un rabo que le hace de inactivador. La caspasa tiene la propiedad de actuar sobre este inactivador y eliminarlo, con lo cual la IL-1B adquiere actividad y, ya libre, tiene capacidad para salir fuera de la membrana celular y actuar: sobre el hígado, facilitando y estimulando la formación de reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva [PCR]); sobre el cerebro,

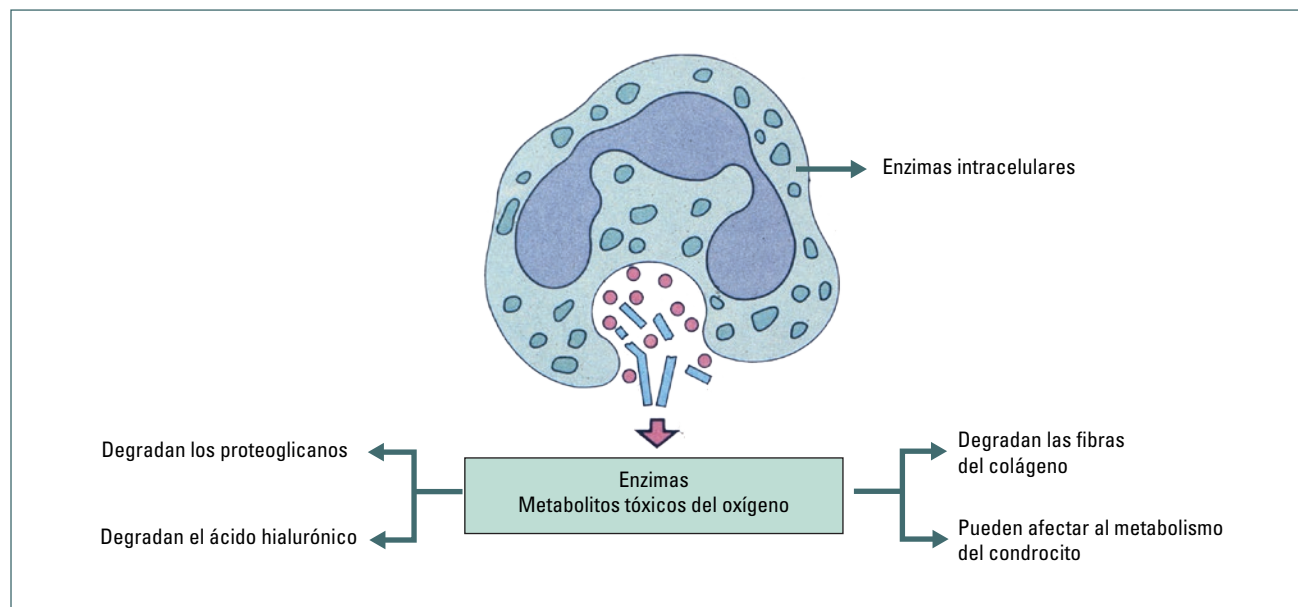


Figura 8. Los cristales de urato monosódico son fagocitados por los leucocitos polimorfonucleares, que poseen enzimas proteolíticas. Una vez dentro del leucocito, los cristales no pueden ser destruidos por estas enzimas y, como han cristalizado, pinchan al leucocito y le rompen su membrana, con lo cual las enzimas proteolíticas salen al líquido sinovial y en la articulación degradan los proteoglicanos, el ácido hialurónico y el colágeno, y afectan al metabolismo del condrocito, siendo pues las responsables del proceso inflamatorio que se genera.

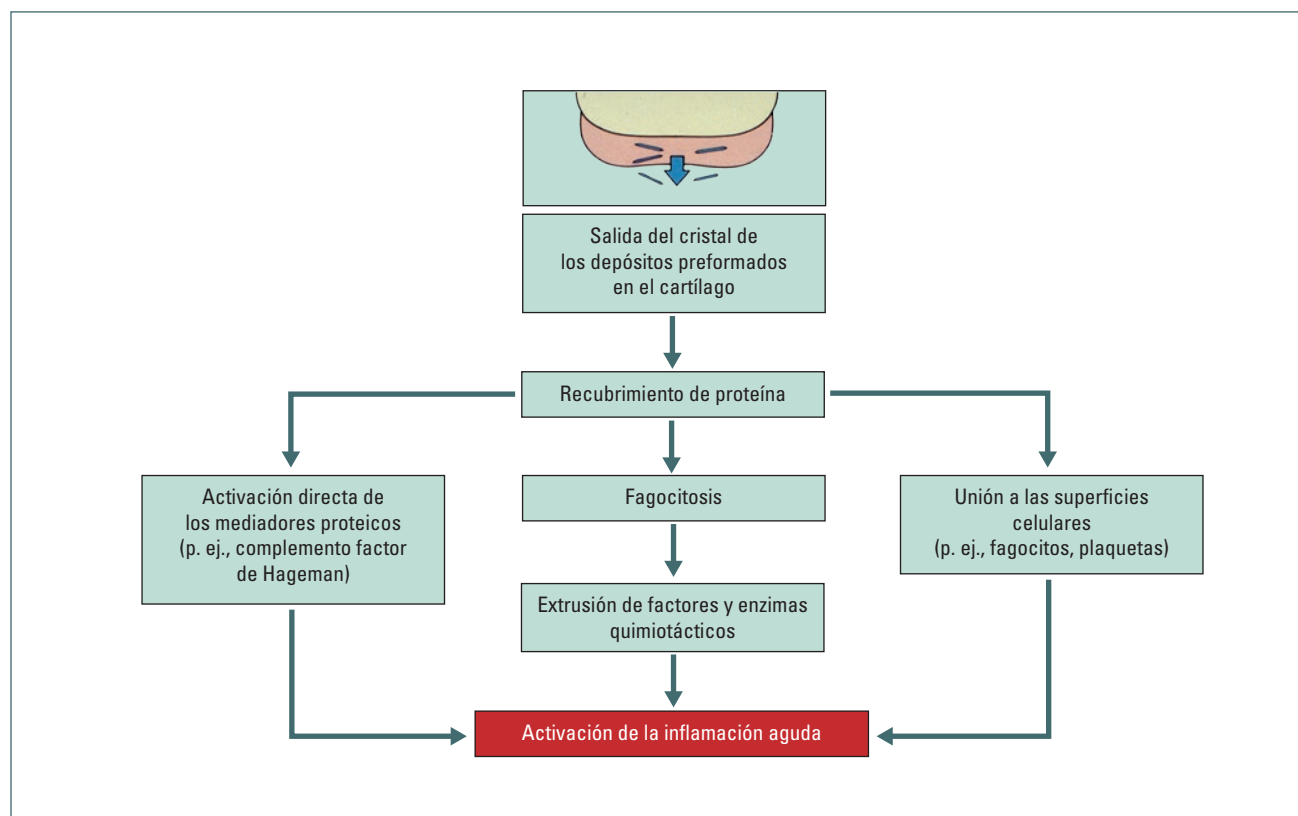


Figura 9. Desencadenamiento de la artritis inducida por los cristales de urato monosódico.

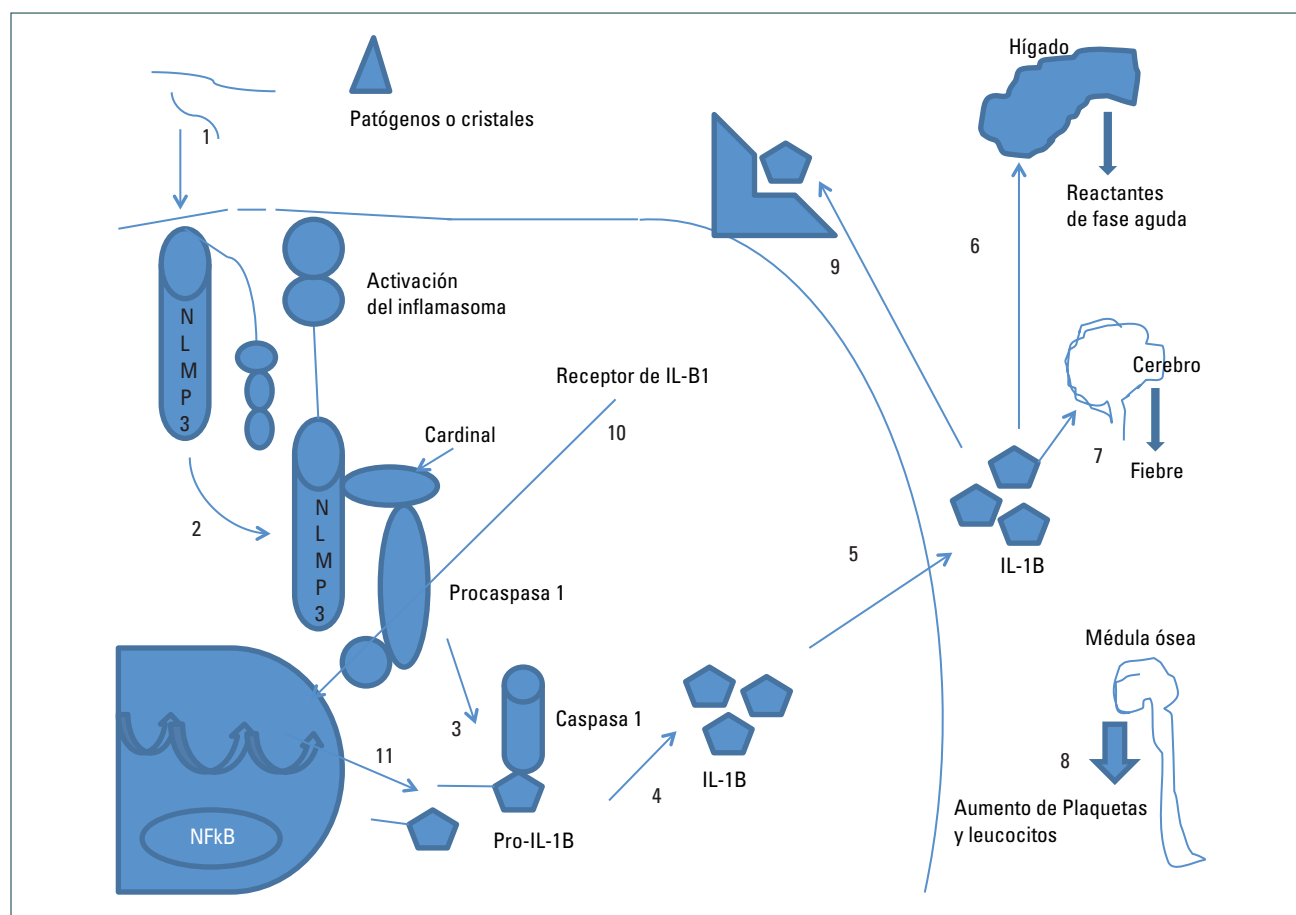


Figura 10. La presencia de cristales en el líquido sinovial produce la estimulación de los receptores de membrana de los leucocitos. Esta estimulación actúa como un interruptor y provoca la liberación de un mediador que actúa sobre el NLMP3 (inflamasoma) (1) que se encuentra inactivo en fase de reposo. Esta estimulación produce una erección en la fracción flácida del inflamasoma (2). El inflamasoma activado actúa sobre el cardinal, que a su vez activa a la procaspasa 1 y la transforma en caspasa (3). Así mismo, la interleucina IL-1B se encuentra flotando en el interior del citoplasma, inactiva por poseer un rabo que le hace de inactivador. La caspasa tiene la propiedad de actuar sobre este inactivador y eliminarlo, con lo cual la IL-1B adquiere actividad (4) y, ya libre, tiene capacidad para salir fuera de la membrana celular y actuar (5) sobre el hígado (6), facilitando y estimulando la formación de reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva), sobre el cerebro (7), produciendo fiebre, para facilitar la estimulación y el mayor rendimiento del sistema inmunológico, y sobre la médula ósea (8), estimulando la formación de plaquetas y leucocitos. Una vez que el estímulo (los cristales) deja de actuar sobre la membrana celular (1), el proceso se detiene y la inflamación se autolimita. A diferencia de lo que ocurre en la gota, en la artritis reumatoide, paralelamente al proceso de inflamación y una vez puesto este en marcha, aparecen receptores para la IL-1B en la membrana celular (9) que hacen que se mantenga como un estímulo constante (10), repitiendo de forma indefinida la activación y estimulando la nueva formación de la IL-1B por el NFkB intranuclear (11), lo que hace que el proceso se cronifique y no se autolimita.

produciendo fiebre para facilitar la estimulación y el mayor rendimiento del sistema inmunológico; y sobre la médula ósea, estimulando la formación de plaquetas y leucocitos.

Una vez que el estímulo (los cristales) deja de actuar sobre la membrana celular el proceso se detiene y la inflamación se autolimita.

A diferencia de lo que ocurre en la gota, en la artritis reumatoide una vez puesto en marcha el proceso inflamatorio aparecen receptores para la IL-1B en la membrana celular, que al ser ocupados por la IL-1B

actúan como un estímulo constante y estimulan a su vez la nueva formación de más IL-1B por el NFkB intranuclear, haciendo que el proceso se cronifique y no se autolimita¹⁰.

¿EXISTE ALGUNA RELACIÓN ENTRE LA GOTA Y LOS TRASTORNOS METABÓLICOS?

El denominado síndrome metabólico (SM), que incluye diabetes, hiperlipidemia, obesidad e hiper-

tensión, está epidemiológicamente relacionado con la hiperuricemia, y por tanto con la gota.

Al tratarse de trastornos muy prevalentes en la población general, la primera duda que existe es si se trata de una relación causal, de una relación de inducción o simplemente de un factor de confusión.

En epidemiología, los factores de confusión, que están entre los que pueden producir sesgo, tienen lugar cuando dos factores o procesos están asociados o «juntos» y el efecto de uno se confunde o distorsiona con el efecto del otro¹¹.

Así, por ejemplo, ¿la diabetes *mellitus* es por sí misma un factor de riesgo de enfermedad aterosclerótica? Es más probable que las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis (infarto de miocardio, muerte súbita, enfermedad vascular periférica, accidentes cerebrovasculares y otras) ocurran en pacientes con diabetes. Pero otros factores de riesgo de enfermedad CV (presión arterial, peso y colesterol sérico) están todos elevados en diabéticos. Quizás el riesgo elevado en los diabéticos se debe a estos otros factores, más que a la diabetes en sí. Sin embargo, incluso después de tener en cuenta los otros factores, los diabéticos tienen un riesgo aumentado¹².

Otro ejemplo es el derivado de varios estudios que han mostrado que los niveles de triglicéridos séricos están asociados con riesgo de enfermedad coronaria: cuando más elevados son los triglicéridos, mayor es el riesgo. Debido a esto los clínicos han buscado a las personas con aumento de triglicéridos y han intentado bajarlos cuando estaban elevados. Esto podría ser útil si los triglicéridos fueran una causa independiente de enfermedad coronaria, pero otras causas conocidas de enfermedad coronaria, especialmente los niveles elevados de colesterol y niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C o «colesterol bueno») están relacionados con los triglicéridos. Cuando se controla la contribución de estos otros factores, la relación entre los triglicéridos y la enfermedad coronaria desaparece. Parece que los triglicéridos no son una causa independiente de enfermedad coronaria y su relación con ella está confundida con otros factores que sí son causa independiente. Así, se puede concluir que los triglicéridos son un factor de riesgo para enfermedad coronaria, pero no independiente del colesterol¹³.

De esta manera, la asociación de la hiperuricemia con el SM no supone una asociación directa con la enfermedad CV, pero favorece la asociación entre ellas, de tal manera que obliga a descartarlas¹⁴.

Además existen factores terapéuticos en algunos pacientes con estos procesos que favorecen la hiperuricemia; así, la aspirina que muchos pacientes con riesgo CV toman a dosis bajas como antiagregante plaquetario es claramente hiperuricemiant, al igual que ocurre con los diuréticos que los paciente con hipertensión y cardiopatías (entre otros) toman regularmente. Además, la insuficiencia renal que muchos de los pacientes con SM padecen es así mismo un factor de aumento del ácido úrico en la sangre. La reducción del sobrepeso, una dieta sin exceso de proteínas de origen animal, un aporte calórico correcto y la reducción de las bebidas alcohólicas pueden ayudar a reducir la hiperuricemia, pero sobre todo disminuyen el riesgo CV¹⁵.

El Dr. Omondi Oyoo, profesor en la Universidad de Nairobi, presentó los resultados de la prevalencia de gota en África, donde se considera que por las diferencias en el estilo de vida con occidente ésta es menos prevalente en la población general (aunque los estudios realizados en el África subsahariana son escasos y comprenden menos de 200 pacientes en total). Además existe un considerable retraso en el diagnóstico, de hasta 4 años desde el inicio de los síntomas, lo que condiciona la presencia de tofos y la afectación poliarticular.

Sin embargo, como dato de gran interés, estos estudios han identificado obesidad e hipertensión como principales factores de riesgo, seguidos por la ingesta de alcohol y la diabetes. Los cambios en el estilo de vida que se van introduciendo en África, con aumento del sedentarismo y cambios en la dieta, así como la mejoría del estatus socioeconómico, junto con una mayor facilidad para reconocer la enfermedad, justifican el aumento de diagnósticos de gota, claramente relacionados con el aumento de obesidad, hipertensión, diabetes, dislipemias e insuficiencia renal¹⁶.

El Dr. Ramírez, quien dirige la Unidad de hipertensión en la Universidad Favaloro, en Buenos Aires, ha realizado recientemente un estudio donde relacionan la elevación de la uricemia con daño arterial, hipertensión y SM. Según este estudio, la elevación crónica del ácido úrico (SUA) se sabe que se relaciona con dislipidemia, hipertensión, inflamación y resistencia a la insulina. Por lo tanto, se ha asociado con mayor riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad CV. Los niveles crecientes de uricemia también se han asociado a endurecimiento arterial regional, determinada por la velocidad de la onda de pulso (PWV). De esta manera se plantearon como objetivo evaluar las relaciones entre PWV, SUA y diferentes parámetros me-

tabólicos en pacientes con hipertensión esencial. Para ello evaluaron a 445 pacientes hipertensos esenciales, midiendo la presión arterial (BP) en el lugar de trabajo, el peso, la altura y la circunferencia de la cintura. En cada paciente se recogieron muestras de sangre para las evaluaciones bioquímicas y orina de 24 h. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) y la tasa de filtrado glomerular (FG). El PWV carótida-femoral y el índice de masa ventricular izquierdo (IMVI) fueron medidos en todos los pacientes. Todos los sujetos ($n = 402$), 242 hombres ($55 \pm 0,9$ años; IMC: $46,5 \pm 0,3$ kg/m²) y 160 mujeres (58 ± 1 años; IMC: $28,1 \pm 0,4$ kg/m²) tenía función renal normal. Los valores de PWV mostraron una asociación significativa con la SUA ($p < 0,001$), la BP sistólica ($p < 0,025$) y el IMVI ($p < 0,05$). La SUA mostró una asociación significativa con el IMC, la circunferencia de la cintura y el HDL-C ($p < 0,025$); con la glucemia a 120 min, la insulina a 120 min, la TG y el IMVI ($p < 0,05$); y con la creatinina sérica ($p < 0,001$). La regresión gradual hacia atrás demostró que la PWV se podía predecir a partir de la SUA ($p < 0,001$) y de la BP sistólica ($p < 0,05$). El IMC, la circunferencia de la cintura, el DBP y la HR no aportaron significativamente a la capacidad de la ecuación para predecir la PWV. Los investigadores pudieron concluir que en la población estudiada de pacientes hipertensos esenciales, la SUA se asoció con endurecimiento arterial y con SM, lo que sugiere que la determinación y control de la hiperuricemia deben ser incluidos en la estratificación CV y que la SUA debe tratarse adecuadamente¹⁷.

Finalmente, se ha relacionado la asociación entre los niveles de ácido úrico y la PCR y el balance oxidante-antioxidante (PAB) en pacientes con SM. Según el Dr. Ahmadnezhad (de Irán), autor de un estudio sobre estas relaciones, existen pruebas persuasivas de que el estrés oxidativo y la inflamación son características del SM. Ha investigado la relación entre el PAB, el ácido úrico del suero y la PCR ultra sensible (hs-CRP) en 7.208 participantes de la cohorte del estudio de Mashad, que fueron categorizados como portadores de SM o no, usando los criterios de la Fundación Internacional para la Diabetes. La hs-CRP en suero fue medida por polietilenglicol y método de inmunoturbidez usando un analizador de Alycon (Abbott, Chicago). Para determinar el PAB en suero se usó un método colorimétrico. Los valores séricos de PAB fueron significativamente más altos en los individuos con SM en comparación con los que no lo presentaban ($p < 0,001$). Además, hubo un aumento escalonado en las concentraciones de PAB séricas medias a medida que aumentó el número de

Tabla 2. Hiperproducción de ácido úrico

– Mayor cantidad de purinas ingeridas
– Aumento de purinas endógenas catabolizadas
– Ciertas enfermedades, como anemia hemolítica
– Ingesta de alcohol (promueve catabolismo de nucleótidos)
– Defectos enzimáticos en vías de reutilización

componentes del SM. La combinación de características de SM se asociaba con el PAB y la hs-CRP en suero. El análisis de regresión lineal múltiple mostró que el IMC ($b = 2,04$; $p < 0,001$), el nivel de actividad física ($b = 18,728$; $p = 0,001$), el ácido úrico en suero ($b = -1,545$; $p = 0,003$) y la PCR en suero ($b = 0,663$; $p < 0,001$) se asociaron con el PAB en suero en forma individual con el SM. El análisis de regresión logística múltiple mostró que el PAB en suero ($b = 0,002$; $p < 0,001$; intervalo de confianza [IC]: 1.001-1.003), la PCR del suero ($b = 0,007$; $p < 0,015$; IC: 1.001-1.013) y el ácido úrico en suero ($b = 0,207$; $p < 0,001$; IC: 1.186-1.277) se asociaron significativamente con SM. El PAB sérico se asoció fuertemente al ácido úrico y la hs-CRP séricos. Por otra parte, el PAB en suero, así como el ácido úrico y la hs-CRP, se asociaron de forma independiente con SM. Las características individuales de SM también se asociaron a hs-CRP y a PAB¹⁸.

CAUSAS CLÍNICAS DE HIPERURICEMIA

La hiperuricemia se puede clasificar en primaria o secundaria. Desde el punto de vista de su producción, la podemos clasificar por: hiperproducción de ácido úrico (Tabla 2), por hipoexcreción renal de ácido úrico o mixta (por ambas causas simultáneamente). En relación con el riñón, dado que la mayoría de la eliminación diaria de ácido úrico se realiza a nivel renal, existe una íntima relación entre la función renal y la uricemia, y así la insuficiencia renal produce hiperuricemia. Además, la hiperuricemia mantenida puede producir depósitos de cristales en el parénquima renal. En los casos de hiperuricemia se produce un aumento de la eliminación renal de ácido úrico de carácter compensador que puede favorecer la formación de cálculos y la consecuente litiasis renal (cólicos nefríticos). Muchas veces en la eliminación de cálculos renales la matriz del cálculo suele ser de ácido úrico, sobre el que posteriormente se deposita el oxalato

cálcico, lo cual obliga a descartar siempre en un paciente con nefrolitiasis la presencia de hiperuricemia. Como la hiperuricemia se relaciona con el SM y éste frecuentemente se acompaña de hipertensión, los pacientes hipertensos suelen acabar presentando insuficiencia renal, y además los diuréticos muchas veces empleados en el tratamiento de la hipertensión favorecen la hiperuricemia¹⁹.

Las causas genéticas de predisposición a la hiperuricemia son claras, por la presencia de varios componentes de una misma familia con gota, especialmente con lazos de consanguinidad; aunque se puede interpretar que las costumbres y tipo de alimentación podrían influir en esta predisposición, un estudio reciente demuestra el depósito de cristales de urato monosódico en hijos asintomáticos de pacientes con gota. Dicho estudio se planteó como objetivo estimar la prevalencia y distribución del depósito de cristales de urato monosódico en hijos asintomáticos de pacientes con gota. Para ello a los pacientes con gota se les envió por correo una carta explicativa con un paquete de estudio adjunto con franqueo pagado para enviar por correo a su(s) hijo(s) de 20 años de edad o más. Los hijos interesados en participar devolvieron un formulario de respuesta y se sometieron a una revisión telefónica. Posteriormente asistieron a una visita de estudio en la que se obtuvieron muestras de sangre y orina y se realizó una ecografía musculoesquelética, desconociendo el ecografista el nivel de urato sérico del sujeto. Las imágenes se evaluaron en busca de signos de doble contorno, agregados intraarticulares o intratendinosos/tofos, derrame y señal de Doppler de potencia. La regresión logística se utilizó para examinar las asociaciones. Se calcularon las *odds ratios* ajustadas y los IC del 95% (IC 95%). Ciento treinta y un hijos (edad media: 43,8 años, IMC promedio: 27,1 kg/m²) completaron las evaluaciones. El nivel de urato sérico fue ≥ 6 mg/dl en el 64,1% y el 29,8% tenía un signo de contorno doble o agregados intraarticulares/tofos en una o más articulaciones. Todos los participantes con depósitos de cristales tuvieron participación de una o ambas primeras articulaciones metatarsofalángicas. Los agregados intratendinosos estaban presentes en el 21,4% y se asociaron con depósitos de cristales intraarticulares (ORad: 2,96; IC 95%: 1,17-7,49). En ningún participante con un nivel de urato sérico ≤ 5 mg/dl se observó depósitos de cristales en la ecografía y el 24,2% de los que tenían niveles de urato sérico entre 5 y 6 mg/dl tuvieron un depósito ultrasonográfico. Este depósito se asoció con el aumento de los niveles séricos de urato (ORad: 1,61; IC 95%: 1,10-2,36 por cada aumento de 1 mg/dl)²⁰⁻²³.



Figura 11. Afectación poliarticular en las manos, en forma de poliartritis gotosa, con depósitos (tofos) de ácido úrico en partes blandas asociados.

¿EXISTE RELACIÓN ENTRE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS Y CARDIOVASCULARES Y EL TRATAMIENTO DE LA GOTA?

Independiente del tratamiento sintomático de la gota, que no corresponde a esta revisión, el objetivo final del tratamiento de la gota es conseguir la normouricemia, teniendo en cuenta que para mantenerla, como adelantamos anteriormente, en los pacientes con hiperuricemia implica alcanzar niveles de hipouricemia (valores en el límite inferior de la normalidad) para conseguir limpiar los depósitos anteriores de ácido úrico en los tejidos (Fig. 11). Los tratamientos disponibles en la actualidad con efectos hipouricemiantes son el alopurinol, el febuxostat, uricosúricos (lesinurad) y la combinación de ambos con uricosúricos (Tabla 3).

Como señalamos anteriormente, la inhibición de la IL-1B puede ser un tratamiento eficaz para reducir la inflamación de forma rápida y evitar o frenar un ataque agudo de gota, y el canakinumab se ha mostrado eficaz en este sentido, pero ineficaz para disminuir los niveles de hiperuricemia²⁴.

Por otro lado, se ha puesto mucho énfasis en los últimos tiempos sobre las implicaciones del daño CV por alopurinol y febuxostat en pacientes con gota, y así la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos) emitió una alerta de seguridad pública en respuesta a los resultados del ensayo de seguridad CV de febuxostat y alopurinol en pacientes con gota y morbilidad CV (CARES). El ensayo CARES no mostró diferencias significativas entre el alopurinol y el febuxostat en el objetivo primario (la presencia de eventos CV) en sujetos con gota y comorbilidades CV establecidas al inicio del estudio. Sin embargo,

Tabla 3. Tratamiento hipouricemiante

– Alopurinol
• En monoterapia. Pacientes con hiperproducción o hipoexcreción
– Febuxostat (inhibidor de la xantina oxidasa)
– Uricosúricos
• En monoterapia. Pacientes con hipoexcreción primaria o secundaria, hiperproducción y efectos adversos alopurinol. Se eliminan por vía biliar. Las reacciones adversas cutáneas y la diarrea son efectos secundarios
– Tratamiento combinado
• Lesinurad + Alopurinol
• Lesinurad + Febuxostat
Grandes masas tofáceas, afectación radiológica grave o niveles insuficientes de uricemia con monoterapia. Dificultan el ajuste independiente de ambos fármacos

hubo un riesgo significativamente mayor de CV y mortalidad por todas las causas con el febuxostat. La terapia de reducción de urato (ULT) es fundamental para el tratamiento a largo plazo de la gota y la terapia con inhibidores de la xantina oxidoreductasa (XOI) es el enfoque de primera línea. El alopurinol es el primer XOI usado, pero el febuxostat es una opción efectiva de XOI y se usa comúnmente cuando no se tolera el alopurinol. Estos datos son más relevantes, ya que las comorbilidades CV son comunes en la gota. Al evaluar las fortalezas y limitaciones del ensayo CARES, se observa la solidez y la plausibilidad biológica de los resultados. El ensayo CARES no prueba que el febuxostat aumente el riesgo de mortalidad por CV, pero sugiere un mayor riesgo con el febuxostat que con el alopurinol. Los resultados del ensayo CARES no apoyan el uso en primera línea de febuxostat para tratar la hiperuricemia y plantean preguntas sobre la colocación de febuxostat en varias ramas farmacológicas del árbol de decisión en ULT. Las alternativas al febuxostat que son frecuentemente efectivas incluyen el aumento de la dosis de alopurinol y la terapia uricosúrica sola o combinada con alopurinol. La alerta de seguridad de la FDA destaca la necesidad de compartir la toma de decisiones médicas de ULT con los pacientes, incluida la discusión sobre la seguridad CV del febuxostat²⁵⁻³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- Reginato A. Manual para el estudio del líquido sinovial, bursal e identificación de cristales. Barcelona: Menarini; 1993.
- Andreu Sánchez JL, Cruz Martínez J, Noguera Hernando E. Gota. En: Marqués J. Tratado de enfermedades reumáticas. Barcelona: Editorial Jims; 1991.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Erauskin GG, Ruibal A, Herrero-Beites AM. Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. *Arthritis Rheum.* 2002;47:610-3.
- Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL, Martin NG. Genetic control of the renal clearance of urate: a study of twins. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:375-7.
- Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972;15:189-92.
- Pascual Gómez E, Aragón Laínez R. Gota. En: Alarcón Segovia D, Molina Tratado J. Hispanoamericano de reumatología. Bogotá: Editorial Nomos; 2006.
- Pelaez Ballester I, Hernandez Cuevas C, Burgos Vargas R, Hernandez Roque L, Teran L, Espinoza J, et al. Diagnosis of chronic gout: evaluating the American College of Rheumatology proposal, European League Against Rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J Rheumatol.* 2010;37:1743-8.
- Marina Rull G. Fisiopatología de la inflamación por microcristales. En: Alarcón Segovia D, Molina J. Tratado hispanoamericano de reumatología. Bogotá: Editorial Nomos; 2006.
- Magallanes López B, Quesada-Masachs E, Medrano San Ildefonso M, Román Pascual A. Manejo práctico, complicaciones, evolución clínica y pronóstico de la ALJ. *Dolor.* 2015;30:133-40.
- Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet.* 2016;388:2039-52.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiología clínica. Barcelona: Ediciones Consulta; 1989.
- Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
- Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1980;302:1283-9.
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3136-41.
- Pérez Ruiz F. Gota. En: Manual SER de las enfermedades reumáticas. 5.ª ed. Madrid: Panamericana; 2008.
- Omondi Oyoo. Gout on the rise. *The Rheumatologist* 2018; 12:35.
- Ramirez AJ, Christen AL, Sanchez RA. Serum uric acid elevation is associated to arterial stiffness in hypertensive patients with metabolic disturbances. *Curr Hypertens Rev.* 2018;14:154-60.
- Ahmadnezhad M, Arefhosseini SR, Parizadeh MR, Tavallaie S, Tayefi M, Darroudi S, et al. Association between serum uric acid, high sensitive C-reactive protein and pro-oxidant-antioxidant balance in patients with metabolic syndrome. *Biofactors.* 2018;44:263-7.
- Yü T, Berger L. The kidney in gout and hyperuricemia. New York: Futura Publishing Company; 1982.
- Abhishek A, Courtney P, Jenkins W, Sandoval-Plata G, Jones AC, Zhang W, et al. Monosodium urate monohydrate crystal deposits are common in asymptomatic son of patients with gout: the son of gout study. *Arthritis Rheum.* 2018;70:1847-52.
- Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:98.
- Emmerson BT, Nagel SL, Duffy DL, Martin NG. Genetic control of the renal clearance of urate: a study of twins. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:375-7.
- Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Valdes AM, et al. Familial aggregation of gout and relative genetic and environmental contributions: a nationwide population study in Taiwan. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:369-74.
- Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1B blockade with incident gout and serum uric acid levels. Exploratory analysis of randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2018;169:535-42.
- Fields TR. The challenges of approaching and managing gout. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;45:145-57.
- Bardin T, Richette P. The role of febuxostat in gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:152-8.
- Neogi T, Dalbeth N. Patient education and engagement in treat-to-target gout care. *Lancet.* 2018;392:1379-81.
- Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12:42-6.
- Katsiki N, Borghi C. The future of febuxostat after the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES) trial: who CARES? *Expert Opin Pharmacother.* 2018;1-4.
- Jansen TLTA, Janssen M. Gout lessons from 2018: CARES, a direct comparison of febuxostat vs allopurinol, and CANTOS, IL1 blocker for cardiovascular risk minimisation. *Clin Rheumatol.* 2019;38(1):263-5.