

## RESUMEN

La gota es una enfermedad que resulta del depósito de cristales de urato monosódico, causado por la sobreproducción o la hipoexcreción de ácido úrico. Generalmente, pero no siempre, la enfermedad se asocia a una elevación de los niveles de ácido úrico en plasma. Las manifestaciones clínicas incluyen artritis aguda y crónica, tofos, enfermedad renal intersticial y nefrolitiasis por cálculos de ácido úrico. El diagnóstico se basa en la identificación de los cristales de urato en las articulaciones o tejidos corporales. Los objetivos del tratamiento incluyen la finalización del ataque agudo, la prevención de su recurrencia, y la prevención de las complicaciones asociadas con el depósito de cristales de ácido úrico en los tejidos. Para ello, el uso de drogas sigue siendo fundamental. Los ataques agudos pueden ser tratados con Antiinflamatorios no esteroideos, Colchicina o inyecciones intraarticulares de corticoides. El Probenecid, la Sulfipirazona y el Allopurinol pueden ser usados para prevenir la recurrencia de los ataques. La obesidad, el consumo de alcohol y ciertos alimentos, y la ingestión de medicamentos pueden contribuir a la hiperuricemia. Estos factores potencialmente exacerbantes deberían ser identificados y tratados.

**PALABRAS CLAVE** Gota, Hiperuricemia, Enfermedad por depósito de cristales, Artritis gotosa, Tofos

## SUMMARY

Gout is a disease resulting from the deposition of urate crystals caused by the overproduction or underexcretion of uric acid. The disease is often, but not always, associated with elevated serum uric acid levels. Clinical manifestations include acute and chronic arthritis, tophi, interstitial renal disease and uric acid nephrolithiasis. The diagnosis is based on the identification of uric acid crystals in joints or body tissues. Treatment goals include termination of the acute attack, prevention of recurrent attacks and prevention of complications associated with the deposition of urate crystals in tissues. Pharmacologic management remains the mainstay of treatment. Acute attacks may be terminated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory agents, colchicine or intra-articular injections of corticosteroids. Probenecid, sulfipyrazone and allopurinol can be used to prevent recurrent attacks. Obesity, alcohol intake and certain foods and medications can contribute to hyperuricemia. These potentially exacerbating factors should be identified and modified.

## INTRODUCCION

La gota deriva su nombre del latín "gutta" (gota) reflejando la creencia que la enfermedad era causada por un humor malevolente que caía o "goteaba" en articulaciones debilitadas. Había una cierta sabiduría en esta concepción: la gota es el síndrome clínico producido por una anomalía en el metabolismo del ácido úrico, que resulta del depósito de cristales de uratos (urato monosódico monohidratado) en estructuras del interior de las articulaciones, tejidos blandos y tracto urinario.<sup>(1,2)</sup> Es la causa más común de artritis inflamatoria en varones menores de 40 años, y es frecuentemente diagnosticada en la práctica clínica.<sup>(3)</sup> El objetivo de el presente artículo es hacer una revisión actualizada de la literatura publicada sobre el tema, fundamentalmente en lo que respecta a su tratamiento y prevención.

## EPIDEMIOLOGIA

La gota es 5 a 8 veces más común en hombres que en mujeres.<sup>(4)</sup> Típicamente se presenta durante la edad media de la vida, y

es infrecuente antes de los 30 años. Las mujeres raramente presentan ataques de artritis gotosa antes de la menopausia.<sup>(5)</sup> El prototipo del paciente que sufre su primer episodio de gota es un varón entre 40 y 50 años de edad, casi siempre algo obeso, aficionado a la buena comida (donde la carne y el pescado sean abundantes), y que consume habitualmente alcohol.<sup>(6)</sup>

## ETIOPATOGENIA

La hiperuricemia es un factor de riesgo para el desarrollo de gota, aunque la relación exacta entre hiperuricemia y gota aguda es aún poco clara.<sup>(7)</sup> La hiperuricemia es definida como una concentración sérica de ácido úrico superior a 7 mg/dl. En los hombres la uricemia se eleva con la pubertad y luego año a año gradualmente, en las mujeres el aumento es brusco con la menopausia.<sup>(1)</sup> A mayor concentración sérica de ácido úrico, y a mayor duración de la hiperuricemia, el riesgo de desarrollar gota se incrementa paralelamente. Por ejemplo, en hombres con una concentración plasmática de 7 mg/dl de ácido úrico el riesgo

es aproximadamente 0.5 %/año, y éste índice aumenta a aproximadamente 5 %/año si las concentraciones séricas son mayores a 9 mg/dl. Sin embargo, la gota puede presentarse en presencia de concentraciones séricas normales de ácido úrico, y, por el contrario, algunos individuos con hiperuricemia nunca experimentan un ataque.<sup>(2,8)</sup>

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas, es un producto de desecho, que no tiene ninguna función fisiológica. El hombre carece de uricasa, una enzima que poseen otras especies, que desdobra el ácido úrico para producir un producto más soluble en agua (alantoína), con lo cual se prevendría su acumulación. La concentración plasmática de uratos se mantiene prácticamente constante como consecuencia de un balance entre producción y excreción. Una pequeña cantidad es eliminado por el intestino y degradado por las bacterias. El riñón juega un gran rol en el manejo de la excreción; un poco como si no supiera que hacer con él. Casi todo el ácido úrico plasmático es filtrado por el glomérulo, pero es reabsorbido en un 80% en el túbulo proximal; algo de éste vuelve a ser secretado a la luz tubular, para volver en una pequeña fracción a ser reabsorbidos en segmentos más distales.

Las concentraciones elevadas de ácido úrico en plasma pueden ser el resultado de un incremento en su producción, una disminución

de su excreción renal, o una combinación de ambos mecanismos.<sup>(2)</sup> En 80-90% de los casos la hiperuricemia es debida a una excreción deficiente de ácido úrico en riñones cuyo funcionamiento es, por otros parámetros, normal, pero en cuál de los pasos mencionados más arriba reside la alteración, aún no está claro. En 10-20% de los casos restantes el defecto reside en la sobreproducción de purina.<sup>(9)</sup>

La hiperuricemia puede tener múltiples causas. Las concentraciones séricas de ácido úrico pueden elevarse en cualquier desorden con recambio celular importante (por ej. síndromes mieloproliferativos, anemia hemolítica, psoriasis, enfermedad de Paget, etc) y, más raramente, en ciertas enfermedades hereditarias con defectos en las enzimas metabolizadoras de las purinas.<sup>(10)</sup> La hiperuricemia también se puede presentar cuando existe una función renal disminuida. Numerosas drogas incrementan la concentración de ácido úrico, debido a una disminución en su aclaramiento renal (ej. diuréticos tiazídicos, salicilatos), o por el índice de muerte celular que provocan (citotóxicos).<sup>(11)</sup> El alcohol (sobre todo la cerveza) contiene purinas, como la guanina, que son degradadas a ácido úrico. Además, el alcohol produce una disminución de la excreción del mismo.<sup>(12)</sup>

CLASIFICACION DE HIPERURICEMIA <sup>(13)</sup>		
SOBREPRODUCCION DE URATOS	EXCRECION DISMINUIDA DE ACIDO URICO	EXCRECION DISMINUIDA DE ACIDO URICO (continuación)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperuricemia primaria idiopática</li> <li>• Deficiencia de Hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa</li> <li>• Hiperactividad de la fosforibosilpirofosfato sintetasa</li> <li>• Hemólisis</li> <li>• Enfermedad Linfoproliferativa</li> <li>• Enfermedad Mieloproliferativa</li> <li>• Policitemia vera</li> <li>• Psoriasis (severa)</li> <li>• Enfermedad de Paget</li> <li>• Rabdomiólisis</li> <li>• Ejercicio</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Obesidad</li> <li>• Dieta rica en purinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperuricemia primaria idiopática</li> <li>• Insuficiencia Renal</li> <li>• Riñones poliquísticos</li> <li>• Diabetes insípida</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Acidosis               <ul style="list-style-type: none"> <li>--acidosis láctica</li> <li>--cetoacidosis diabética</li> </ul> </li> <li>• Síndrome de Down</li> <li>• Beriliosis</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Hiperparatiroidismo</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Toxemia del embarazo</li> <li>• Síndrome de Bartter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ingestión de Drogas               <ul style="list-style-type: none"> <li>--Salicilatos</li> <li>--Diuréticos</li> <li>--Alcohol</li> <li>--Levodopa-carbidopa</li> <li>--Etambutol</li> <li>--Pirazinamida</li> <li>--Acido nicotínico</li> <li>--Ciclosporina</li> </ul> </li> <li>Mecanismo Combinado               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa</li> <li>• Deficiencia de fructosa-1-fosfato aldolasa</li> <li>• Alcohol</li> <li>• Shock</li> </ul> </li> </ul>

### **Precipitación de uratos e inflamación inducida por cristales**

A un pH de 7.4, más del 90% del ácido úrico se encuentra disociado en su forma de anión urato (urato monosódico).<sup>(5)</sup> Con cifras de 7 mg/dl de ácido úrico, se alcanza el límite de solubilidad del urato monosódico. Con niveles séricos de 8 mg/dl o mayores, la solución de uratos se satura, y hay mayor probabilidad de que el urato monosódico precipite en tejidos en forma de cristales de urato monosódico.<sup>(14)</sup>

Hay factores locales que favorecen la precipitación:

- Menor temperatura
- Trauma/ Daño articular previo
- Mayor concentración de uratos
- Menor pH extracelular
- Reducción del anión proteico
- Fluctuaciones del nivel de uratos

Las manifestaciones clínicas de la gota están íntimamente ligadas a la presencia de cristales de urato monosódico, y son esencialmente de dos tipos: a) inflamación, por lo general articular, pero que puede aparecer en otras estructuras sinoviales, como bolsas serosas o vainas de deslizamiento tendinoso, y b) aparición de agregados clínicamente detectables de estos cristales formando los tofos. En relación directa con la gota, o con el aumento de excreción de ácido úrico, puede también afectarse el riñón.<sup>(11)</sup>

La propiedad inflamatoria de los cristales no está aún completamente aclarada. Estaría vinculada a la habilidad de ligar inmunoglobulinas, complemento y lípidos. Estos complejos se ligan a receptores de múltiples células a las que activan y liberan citoquinas y otros mediadores. Sigue una afluencia de neutrófilos, que fagocitan los cristales con disrupción secundaria de los lisosomas, que liberan a su vez radicales libres, colagenasas y araquino-datos.

Los ataques finalizarían por digestión de los cristales por la mieloperoxidasa y alteraciones producidas por el aumento de la irrigación sanguínea y el calor.<sup>(15)</sup>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

#### **Artritis Gotosa**

El primer ataque de gota es monoarticular en el 85-90% de los casos, aunque puede aparecer como poliarticular en su primera manifestación en el 10-15 % de los pacientes, asociada con fiebre.<sup>(4)</sup>

No hay articulación exenta de sufrir gota, si bien son mucho más frecuentemente comprometidas las de los miembros inferiores.<sup>(1)</sup> Más del 75% de los ataques agudos de gota afectan una articulación de la extremidad inferior, y en más del 50% está involucrada la

primera articulación metatarsofalángica (podagra).<sup>(14)</sup> Ocurre en ambos dedos gordos en el 5%. Tarde o temprano el compromiso de esta articulación se presenta en el 90-95% de los casos.<sup>(16)</sup> Otras articulaciones que se suelen afectar son: tarso, tobillo, bolsa preaquilea o prerrotuliana, rodilla. Estas articulaciones son sitios comunes de ataque debido a una temperatura más baja, y a una disminuida solubilidad del urato monosódico en ellas.<sup>(13)</sup>

En casos más avanzados se comprometen codos, muñecas y pequeñas articulaciones de las manos (éstas pueden estar afectadas inicialmente en mujeres ancianas), la cadera está afectada en un 2%.<sup>(4)</sup>

Es habitual que los primeros ataques de gota tengan un comienzo agudo, en ocasiones nocturno, y que, dejados a su evolución natural, cedan en días o escasas semanas. Algunos pacientes pueden quejarse de dolor por torceduras, dolor en talones, o punzadas en el dedo gordo, antes del ataque inicial de gota, a veces precediéndolos en varios años. La inflamación articular suele ser intensa y las articulaciones afectas pueden ser muy dolorosas, no soportando en ocasiones ni la más ligera presión; sin embargo, ésta no es una regla estricta y la artritis puede tener un inicio solapado, duración prolongada e intensidad moderada.<sup>(14)</sup>

En articulaciones –o estructuras sinoviales– situadas superficialmente, como la clásica podagra, tarso, tobillo, muñeca, bolsa olecraneana o tendón de Aquiles, puede haber intenso eritema local, que más tarde resulta en descamación cutánea. La inflamación de articulaciones situadas profundamente, como es la rodilla, cursa habitualmente sin signos cutáneos.<sup>(11)</sup> Las crisis pueden ser acompañadas por fiebre, leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación, e incremento en la concentración de proteína C-reactiva y otros reactantes de fase aguda.<sup>(11,17)</sup>

El eritema que acompaña a la inflamación aguda, seguido de descamación, plantea frecuentemente el diagnóstico de celulitis, tromboflebitis, o artritis séptica, lo cual parece ser confirmado con la coexistencia de fiebre. No raramente esto lleva a un error diagnóstico y terapéutico.<sup>(18)</sup>

El líquido de punción articular mostrará entre 10.000 a 60.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, pero éstos pueden llegar a ser mucho más numerosos (otro factor que puede confundir infección) y lo confirmatorio son los cristales como agujas con birrefringencia negativa; dentro y fuera de los leucocitos.<sup>(13)</sup>

Ciertos factores desencadenantes pueden influir en el inicio de los ataques de gota. Así, es frecuente que acompañen a enfermedades médicas graves, o aparezcan después de in-

tervenciones quirúrgicas, sobre todo si no se mantiene profilaxis con colchicina en el postoperatorio<sup>(11)</sup>; los médicos que atienden a este tipo de pacientes deben estar familiarizados con este problema. Algunos enfermos relacionan los ataques con el abuso de bebidas alcohólicas o de ingestión alimentaria y en otras ocasiones con traumatismos locales.<sup>(13)</sup> Revisite especial interés el hecho de que la disminución brusca del nivel sérico de ácido úrico pueda desencadenar ataques de gota por mecanismos no aclarados; ésta es la causa de que la administración de fármacos hipouricemiantes pueda seguirse inicialmente de ataques de gota si no se emplea al mismo tiempo colchicina o un antiinflamatorio para evitarlo. Este efecto aparentemente contradictorio puede ser causa de abandono del tratamiento.<sup>(19)</sup>

Tras el cese de un primer ataque de gota, espontáneamente o tras tratamiento, el paciente queda totalmente asintomático (algunos refieren cierta sensación de rigidez articular o pequeñas molestias), período conocido como intercrítico, de variable duración.<sup>(4)</sup> La evolución en diferentes pacientes es diversa; así, mientras en algunos el primer ataque será el único que sufrirán., otros padecerán nuevas crisis solamente después de muchos meses o años. Pero la mayor parte de los pacientes experimentará episodios recurrentes, con progresivo acortamiento de los períodos intercríticos.<sup>(12)</sup> Una vez que los ataques comienzan a repetirse, esto ocurre con mayor frecuencia, son mas severos, afectan mayor número de articulaciones, se vuelven febriles (si no lo eran anteriormente) y las articulaciones no recuperan nunca del todo su funcionamiento normal.<sup>(11)</sup>

Se entra así en la fase de gota crónica poliarticular, sin períodos intercríticos libres de dolor; en el cual la enfermedad puede ser confundida con artritis reumatoidea u osteoartritis, y con claros cambios radiológicos.<sup>(14)</sup>

Raramente la enfermedad puede seguir un curso fulminante y febril, o después del ataque inicial progresar a las formas subaguda o crónica sin remisiones y con desarrollo temprano de tofos e incapacidad. En general el porcentaje de pacientes con enfermedad invalidante alcanza una proporción de 24% 20 años después del ataque inicial.<sup>(11)</sup>

La aparición de los síntomas crónicos coincide con la aparición de los tofos, y la gota se transforma en tofácea. Sin tratamiento, 50-70% de los gotosos desarrollan tofos visibles después de un período de 10 años.<sup>(2)</sup>

### **Gota tofácea**

Los tofos son depósitos palpables de cristales de urato monosódico, rodeados de una

reacción granulomatosa. Generalmente son una complicación tardía de la hiperuricemia, pero, en raras ocasiones, pueden desarrollarse sin episodios previos de artritis gotosa.<sup>(20)</sup> Crecen lentamente por aposición de nuevos cristales, siempre que los niveles séricos de ácido úrico permanezcan elevados. Cuando la uricemia se normaliza, los cristales depositados en los tofos se disuelven lentamente, disminuyen de tamaño y llegan a desaparecer.<sup>(11)</sup> Se presentan dentro o alrededor de las articulaciones, o en el tejido subcutáneo, más comúnmente en superficies extensoras de los codos o en sitios de traumas mínimos.<sup>(20)</sup> Las complicaciones que producen los tofos incluyen: dolor, deformidad, y síndromes de compresión nerviosa, tales como el síndrome del tunel carpiano. Los tofos intra y periarticulares pueden causar una erosión gradual de la articulación, finalizando en una artritis degenerativa.<sup>(4)</sup>

### **Riñón y gota**

Las dos complicaciones renales de la gota son la nefrolitiasis, y la nefropatía gotosa aguda. La nefrolitiasis se presenta en aproximadamente el 10 al 25% de pacientes con gota primaria.<sup>(21)</sup> Una orina ácida, saturada con cristales de ácido úrico puede resultar en una formación espontánea de cálculos. La solubilidad de los cristales de ácido úrico aumenta a medida que el pH urinario se vuelve más alcalino. Otros tipos de cálculos también pueden desarrollarse, debido a que el ácido úrico puede actuar como centro de nucleación sobre el cual se deposita el oxalato o el fosfato de calcio.<sup>(11)</sup>

La nefropatía gotosa aguda generalmente se produce cuando hay una destrucción masiva de células, (como ocurre en el tratamiento de desordenes mielo o linfoproliferativos) , y probablemente tras ejercicio excesivo, convulsiones o rabdomiólisis. También puede ocurrir en pacientes gotosos con marcada hiperproducción de ácido úrico.<sup>(13)</sup>

El bloqueo del flujo de orina secundario a la precipitación de ácido úrico en los tubos colectores y uréteres puede conducir a un fallo renal agudo.<sup>(11)</sup>

### **Asociaciones clínicas**

La asociación de gota con obesidad y alimentación excesiva se conoce desde hace mucho tiempo y se ha confirmado en diversos estudios epidemiológicos.<sup>(4)</sup> La obesidad parece ser el factor común que relaciona la gota con otras entidades asociadas, como diabetes, hiperlipidemia, hipertensión y arteriosclerosis.<sup>(11)</sup>

Aunque la hipertensión guarda también relación con la obesidad y el control de ésta

puede ser beneficioso para ambos problemas, la relación existente entre el aclaramiento de ácido úrico y el flujo y la resistencia vascular renales sugiere que la asociación entre hipertensión e hiperuricemia puede deberse a disminución del flujo renal; asimismo se ha sugerido que un aumento de la uricemia puede ser un indicador de lesión vascular renal en la hipertensión esencial.<sup>(11)</sup>

En estudios retrospectivos acerca de la causa de muerte de sujetos gotosos se vio que las enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares eran responsables de más del 50% de dicha mortalidad.<sup>(22)</sup>

Estas asociaciones deben tenerse presente al tratar a un paciente gotoso. La hiperuricemia aislada no requiere tratamiento en sí: y puede mejorar con corrección de la obesidad, por ejemplo. Este tema está en revisión y algunos consideran que la poca eficacia de algunos tratamientos antihipertensivos en cuanto a cardioprotección se debieron a la elevación del ácido úrico promovidos por los diuréticos.<sup>(11,13)</sup>

## DIAGNOSTICO

Debido a la asociación entre gota, hipertensión y disminución de la función renal, es necesario un examen completo renal y cardiovascular. El laboratorio de base debe incluir un hemograma completo, orina completa, concentración sérica de urea, creatinina y ácido úrico.<sup>(4)</sup> Al interpretar una elevación de la concentración sérica de ácido úrico deben tenerse en cuenta los siguientes hechos:

- 1) Aproximadamente el 7% de los varones adultos sanos tiene niveles de ácido úrico sérico superiores a 7 mg/dl (420 mmol/L); en la mayoría de estas personas no se produce precipitación tsular de urato monosódico. Cuando no hay artritis o litiasis renal asociada, esta hiperuricemia se denomina asintomática y no requiere tratamiento. Con cierta frecuencia se comprueba hiperuricemia asintomática en pacientes con otras artropatías comunes como artrosis o simples molestias musculares. Una incorrecta valoración del nivel elevado de ácido úrico sérico puede llevar al diagnóstico erróneo de gota y a un tratamiento inoportuno.<sup>(13)</sup>
- 2) En pacientes con gota, la hiperuricemia puede ser oscilante y, en un momento determinado, coexistir inflamación articular (que se relaciona con la presencia de cristales de urato monosódico en la articulación y no con el ácido úrico sérico) con niveles normales de ácido úrico sérico. La reducción brusca de ácido úrico sérico producida por tratamiento

farmacológico de la hiperuricemia, o por ingestión de otros fármacos uricosúricos como ácido acetilsalicílico en dosis altas, puede desencadenar un ataque de gota en pacientes no protegidos con colchicina o un antiinflamatorio. En estos casos, el ataque de gota coexiste con niveles normales de ácido úrico sérico, lo cual puede ser desorientador si se desconoce este hecho.<sup>(14)</sup>

La radiografía no es de mucha utilidad en el diagnóstico inicial de la artritis gotosa aguda. Los hallazgos radiográficos generalmente son inespecíficos, consistiendo fundamentalmente en edema periarticular. Las anomalías óseas suelen indicar la existencia de gota crónica. En general luego de 12 años de gota no tratada o inadecuadamente tratada recién se empiezan a evidenciar en la radiografía la artritis crónica y las erosiones óseas. Las características radiológicas clásicas de la gota crónica son: tofos, disminución de la altura de la interlínea articular y la presencia de erosiones muy características en los márgenes articulares.

La mineralización es normal.<sup>(11,23)</sup>

El diagnóstico de gota se confirma por la presencia de cristales de urato monosódico en el líquido sinovial aspirado de una articulación inflamada, o en material obtenido de tofos (simplemente aspirando con una aguja intramuscular sale material suficiente en el interior de la luz de la aguja). Los cristales de urato monosódico se presentan a la luz polarizada con forma de aguja, con birrefringencia negativa. El líquido sinovial es de naturaleza inflamatoria –con celularidad variable pero siempre elevada– y, por tanto, turbio. Además, el exámen del líquido articular aspirado sirve para descartar otros procesos que pueden parecerse clínicamente a la gota, tales como artritis séptica y pseudogota. Ocasionalmente, los pacientes con gota pueden no presentar cristales de ácido úrico en el fluido sinovial aspirado. Sin embargo, la repetición de la aspiración 5 horas a 1 día más tarde mostrará los cristales en la mayoría de estos pacientes.<sup>(24,25)</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la gota comprende tres fases:

- La finalización del ataque agudo
- La prevención de futuros ataques
- La disminución de los niveles séricos de ácido úrico

### Tratamiento de la artritis gotosa aguda

El objetivo del tratamiento del ataque agudo de gota es proporcionar alivio sintomático. Es importante evitar durante el mismo las fluc-

tuciones bruscas en la concentración sérica de ácido úrico, ya que ello podría prolongar el ataque. Por lo tanto, ninguna droga que altere los niveles de ácido úrico sérico debe usarse hasta al menos tres semanas después de cesada la artritis aguda. Sin embargo, si el paciente estaba ya bajo tratamiento con hipouricemiantes cuando se presentó el ataque, los mismos deben seguir siendo administrados.<sup>(4)</sup>

Los tres tratamientos actualmente disponibles para los ataques de artritis gotosa aguda son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, y colchicina. El tratamiento con colchicina tiene importancia histórica y ocupa un segundo lugar.<sup>(11)</sup>

\* *Drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE)*: Estas drogas son potentes y rápidas en actuar, y actualmente son el tratamiento de elección para yugular los ataques. Su mecanismo de acción es complejo, e involucra más que la conocida inhibición de la síntesis de prostaglandinas.<sup>(26)</sup> Los AINE en dosis adecuadas hacen remitir regularmente la inflamación articular en la gota, con una eficacia similar para todos ellos, aunque el de elección suele ser indometacina. La respuesta es tanto más rápida cuanto más precoz sea el tratamiento. Como norma general, éste debe iniciarse con las dosis máximas recomendadas del AINE elegido, tras lo cual suele observarse una mejoría clínica evidente en las primeras 24-48 h; luego se puede disminuir la dosis, hasta suspender el tratamiento al cesar la inflamación. La dosis recomendada de la indometacina es de 50 mg cada 8 h. (150 mg/día), pudiendo llegar a un máximo de 300 mg/día, según necesidad.<sup>(11,13)</sup>

La desventaja de este tipo de drogas son sus efectos adversos, los cuales pueden llegar a ser graves, sobre todo en los pacientes ancianos. Por lo tanto deberían ser usados con precaución en estos últimos, así como en pacientes con historia de úlcera péptica, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad renal crónica. También se debe ser cautos cuando se los administra a pacientes alérgicos a la aspirina, o que tienen pólipos nasales o padecen de asma.<sup>(12,27,28)</sup> En los pacientes ancianos, o en aquellos con historia de enfermedad ulcerosa péptica, siempre debería considerarse la administración conjunta de un antagonista de los receptores  $H_2$ , misoprostol, o un inhibidor de la bomba de protones. En pacientes con insuficiencia renal los AINE deberían ser evitados siempre que sea posible, y podrían ser administrados en bajas dosis solamente si los beneficios esperados sobrepasan a los riesgos. En tales casos se deberá monitorizar regularmente la concentración sérica de urea, creatinina y electrolitos.<sup>(12)</sup>

\* *Corticoesteroides*: La inyección intraarticular es muy efectiva en caso de monoartritis,

cuando se tiene certeza diagnóstica, y no existe un proceso séptico concomitante.<sup>(29)</sup> Se inyecta después de aspirar la mayor cantidad de líquido articular, lo que en sí puede aliviar el dolor, y se inyecta metilprednisolona en dosis de 20-60 mg. si se trata de una articulación grande y de la cuarta parte si es pequeña. Con ello los ataques suelen ceder rápidamente.<sup>(1,11)</sup>

Los corticoides sistémicos se usan sólo si la colchicina o los AINE son inefectivos y/o en situaciones en las que el uso de AINE suponga riesgo por sus efectos indeseables. También son de gran utilidad en pacientes con ataques severos o poliarticulares. Pueden usarse: Prednisona oral, 30-60 mg/día, disminuyendo la dosis gradualmente en 7 días (ya que la inflamación puede ser mayor si los esteroides se discontinúan abruptamente); ACTH, 40 U IM; o metilprednisolona IV en dosis de 50 a 150 mg en goteo durante 30 minutos. En pacientes ancianos pueden ser preferibles a los AINE.<sup>(1,11,30-32)</sup>

\* *Colchicina*: El tratamiento con colchicina tiene gran tradición, ya que la respuesta a este fármaco se ha considerado como una prueba diagnóstica de gota. Menos elegida hoy que el pasado, menos específica (mejora otras enfermedades articulares agudas: pseudogota, sarcoidosis), y lenta en actuar, su acción fundamental reside en la inhibición de la fagocitosis de los cristales por parte de los neutrófilos y reduce la movilización y adhesión de los mismos por disminución de factores quimiotácticos.<sup>(33)</sup> La colchicina tiene propiedad antiinflamatoria, pero ninguna actividad analgésica. Produce muy pocos beneficios en el tratamiento de ataques poliarticulares o de evolución prolongada.<sup>(19)</sup> Por ello, usualmente hay que indicarla lo más cercano posible al inicio del acceso. Por ejemplo, si se la administra dentro de las primeras horas de iniciado el ataque cerca de un 90% de los pacientes muestran una respuesta favorable, pero si el tratamiento comienza después de las 24 horas de la iniciación de la crisis, tan solo un 75% de los pacientes responderán.<sup>(26)</sup> La dosis es de 1 mg inicialmente, seguido de 0.5 mg cada hora, en forma oral, hasta el alivio de síntomas, o la aparición de efectos adversos (náuseas, vómitos o diarrea)<sup>(34)</sup>, o hasta un total de 6 mg. Generalmente hay alivio a las 18 horas y en 75-80% de los pacientes la inflamación desaparece a las 48 horas.<sup>(4)</sup> También se ha utilizado la colchicina por vía parenteral (2 mg inicialmente, seguidos de 1 mg cada 6 horas si no cede el ataque, hasta un máximo de 4 mg, diluyendo cada dosis en 20 mL de suero glucosado). Este tratamiento ha producido depresión medular en algunos pacientes de edad avanzada, lo que probablemente representa un riesgo desproporcionado si se tiene

en cuenta la naturaleza del problema que se desea tratar.<sup>(11,12)</sup>

### Profilaxis del ataque agudo:

Generalmente se usan dosis pequeñas de colchicina o AINE.<sup>(19)</sup> Siempre deben usarse antes de las terapias destinadas a corregir la hiperuricemia. La duración de la profilaxis no es clara, pero se aconsejaría hasta un año después que el nivel de la uricemia ha llegado a lo normal.<sup>(11)</sup> La administración de 0,5-1 mg/día de colchicina (o 0,5 mg a días alternos en los que no la toleran diariamente) consigue la desaparición generalmente total de los ataques de gota. Esta droga disminuye claramente el índice de recurrencia de los ataques agudos, sea la uricemia normal o elevada. En un estudio realizado con 540 pacientes, la colchicina se mostró totalmente efectiva para prevenir los ataques en un 82% de ellos, con respuesta satisfactoria en un 12%, e inefectiva solamente en un 6%.<sup>(35,36)</sup> La colchicina no influye en los niveles de ácido úrico, ni en la precipitación de cristales de urato monosódico en las articulaciones o la formación de tofos, pero permite mantener a los pacientes libres de síntomas mientras se instauran tratamientos destinados a reducir la uricemia y disolver los cristales ya depositados.<sup>(37)</sup> Puede obtenerse idéntico efecto con dosis pequeñas diarias de AINE (como indometacina, 25 mg/día; piroxicam, 10 mg/día, o naproxeno, 250 mg/día).<sup>(11)</sup> Hacen falta más estudios comparativos entre los AINE y la colchicina, pero esta última probablemente posea menores efectos tóxicos,<sup>(38)</sup> y por lo tanto sería la droga de elección.<sup>(38)</sup>

### Corrección de la hiperuricemia

La reducción del ácido úrico sérico por debajo de su concentración de saturación facilita la disolución de los cristales de urato monosódico; de esta manera, una reducción prolongada de la uricemia por debajo de 6 mg/dl determinará con toda probabilidad la disolución de los agregados intraarticulares de cristales. El nivel de uricemia debe caer a 5 mg/dl para provocar la desaparición de tofos clínicamente detectables.<sup>(1)</sup> Como los ataques de gota tienen relación con la presencia intraarticular de cristales de urato monosódico y no con el nivel sérico de ácido úrico, los pacientes pueden padecer ataques de gota mientras presenten cristales en el interior de sus articulaciones, con independencia del nivel sérico de ácido úrico. Por otro lado, la reducción rápida de la uricemia suele provocar, por mecanismos no definidos, ataques de gota en estos pacientes. Por ello siempre se asocia, al menos al comienzo, un tratamiento profiláctico de estos ataques a cualquier terapéutica hipouricé-

miente.<sup>(11)</sup>

Los niveles de uricemia pueden reducirse por medio de la identificación y corrección de la causa de la hiperuricemia, o por la administración de drogas que inhiban la síntesis de uratos o aumenten su eliminación.

Existen factores potencialmente reversibles que contribuyen al aumento de la uricemia. Entre ellos se encuentran la obesidad, una dieta rica en purinas, y el consumo regular de alcohol y ciertos medicamentos. Ninguno de ellos es por sí solo la causa de la hiperuricemia, pero la exacerban en pacientes con otros factores causales, tales como la hipoexcreción de uratos, y por lo tanto se debería tratar de eliminarlos. Hay que aclarar que el contenido en purinas de la dieta contribuye en poco más que en 1 mg/dl a la uricemia. Es por ello que puede ser recomendable moderar el consumo de purinas en los que habitualmente las consumen en exceso (ya sea de origen vegetal o animal), en vez de una dieta constantemente baja en ellas.<sup>(11)</sup>

Los cambios dietéticos y en el estilo de vida pueden reducir la concentración de uratos sustancialmente. No obstante, muchos pacientes necesitarán también de medicación para controlar la hiperuricemia. Debe considerarse la terapia medicamentosa si el paciente reúne tres criterios: la hiperuricemia no puede corregirse a menos de 7.0 mg/dl; el paciente ha tenido dos o tres episodios definidos de gota o presenta tofos; y está convencido de la necesidad de tomar medicación regular y permanentemente.<sup>(14)</sup>

Dos tipos de drogas están disponibles: las uricosúricas y las que bloquean el paso final en la síntesis de uratos (inhibidores de la xantina-oxidasa, aumentando obviamente el nivel de sus precursores). En general estas últimas drogas serían las indicadas cuando hay aumento de síntesis, y las primeras si existe disminución en la secreción.

Una complicación potencial del uso de estas drogas es la precipitación de un ataque agudo de gota, lo cual obliga a la administración de las drogas comentadas más arriba como profilácticas.

*\*Inhibidores de la Xantina-oxidasa.* El allopurinol es la única de estas medicaciones en uso clínico. El allopurinol disminuye la cantidad de ácido úrico formado, ya que este fármaco es un substrato de la enzima xantinaoxidasa, que lo transforma en oxipurinol; de esta forma, parte de la xantinaoxidasa es desviada de su función natural (el paso de hipoxantina a xantina y el de ésta a ácido úrico), con lo que la cantidad de hipoxantina y xantina finalmente oxidadas a ácido úrico disminuye (aumenta la excreción urinaria de xantina e hipoxantina, aunque, al ser éstas muy solubles, este aumento no crea ningún problema).<sup>(11)</sup> Una dosis

de 300 mg/día reduce la concentración de uratos a lo normal en el 85% de los pacientes, y en algunos, dosis menores pueden ser suficientes.<sup>(39)</sup> Debe iniciarse el tratamiento en dosis bajas 50-100 mg/día, para evitar un ataque agudo, y aumentando cada cuatro semanas hasta llegar a la dosis óptima. La dosis debe ajustarse según el aclaramiento renal. Puede aumentar el efecto de aquellas drogas metabolizadas por la xantina-oxidasa: azatioprina y mercaptopurina.<sup>(40)</sup>

Las seis indicaciones precisas para el uso del allopurinol son:<sup>(12)</sup>

1. gota tofácea.
2. severa sobreproducción de ácido úrico (>900 mg/24 hs. con dieta severa en restricción de purinas).
3. crisis gotosas frecuentes, que no responden a la colchicina profiláctica e imposibilidad de uso de uricosúricos.
4. litiasis renal por ácido úrico recurrente (34% en hipersecretores de ácido úrico).
5. litiasis renal por oxalato de calcio recurrente, sumada a hiperuricosuria.
6. prevención de nefropatía por uratos en tratamientos con citotóxicos.

La hiperuricemia asintomática, la gota no complicada y los ataques agudos de gota no son indicaciones de terapia con allopurinol.<sup>(12)</sup>

El allopurinol es un fármaco casi siempre eficaz y habitualmente bien tolerado; su mayor inconveniente deriva de sus efectos secundarios esporádicos: en 2% de los enfermos que reciben allopurinol se desarrolla un rash, frecuencia que aumenta a un 20% si reciben conjuntamente ampicilina.<sup>(11)</sup> El rash desaparece al suspender la droga que puede reiniciarse a dosis más bajas. En 1 de cada 1000 pacientes aparece un cuadro de dermatitis exfoliativa, con fiebre, disfunción hepática, eosinofilia, vasculitis y nefritis intersticial. Hasta un 20% de estos enfermos llegan a estar muy graves, lo cual es más común en pacientes renales o tratados con diuréticos. La prednisona, además de la suspensión del allopurinol, suele ser efectiva. La mortalidad es alta (25%) y la mayoría de los pacientes no tenían indicaciones precisas para el uso del allopurinol. Se ha incriminado a esta droga como la más frecuente causa de una reacción no-anafiláctica que pone en peligro la vida del enfermo.

La desensibilización, ya por vía oral o intravenosa, ha sido exitosa si el rash es leve, pero raramente en los casos graves.<sup>(41,42)</sup>

\***Uricosúricos:** Las drogas conocidas como uricosúricas son el probenecid, la sulfinpirazona, la benzobromarona y la benciodarona. Reducen la uricemia al aumentar el aclaramiento renal de ácido úrico, disminuido en la mayoría de los pacientes con gota.<sup>(19)</sup> Bajas dosis de aspirina bloquean la secreción activa,

y por lo tanto debe ser evitada. Son habitualmente bien tolerados, y su mayor riesgo es la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales, lo cual puede prevenirse iniciando el tratamiento en dosis muy pequeñas, para ir aumentándolo lentamente, y tratando de mantener una diuresis importante, preferentemente alcalina (lo que se logra con 1 gr. de bicarbonato de sodio cada 6 a 8 horas, o acetazolamida 250 mg. por las noches). Se pueden emplear en aquellos pacientes con buena función renal y sin historia de litiasis. Se evitará su uso si la excreción renal de ácido úrico sobrepasa los 700 mg/dL en 24 h., si la producción de orina es menor a 1 ml./min., si el clearance de creatinina es inferior a 50 ml./min., o si existen antecedentes de cálculos renales. La declinación fisiológica de la función renal asociada a la edad frecuentemente limita el uso de agentes uricosúricos.<sup>(43,44)</sup>

El Probenecid, en dosis de 1 a 2 gr./día logra un control satisfactorio del 60-85% de los pacientes (12). Sus efectos adversos más comunes incluyen trastornos gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, y rash cutáneo. Es importante recalcar que la droga bloquea además la secreción tubular de otros ácidos orgánicos; esto puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas e indometacina.<sup>(45)</sup>

Hay muy pocas razones para elegir a una de estas drogas como superior a la otra, pero la sulfinpirazona tiene un efecto antiagregante plaquetario adicional,<sup>(1,11)</sup> que puede ser beneficioso en algunos casos, pero debe ser cuidadosamente utilizado en pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante o que tengan problemas en la coagulación. La dosis inicial debe ser de 50 a 100 mg. dos veces por día, con incrementos graduales hasta llegar a 200, e inclusive 400 mg. dos veces al día. La sulfinpirazona además puede causar trastornos gastrointestinales. Es recomendable entonces ser cauto cuando se indica esta droga a pacientes con enfermedad ulcerosa péptica.<sup>(46,47)</sup>

En teoría, la elección de la droga debería depender de el nivel de excreción urinaria del ácido úrico, de la función renal, de la historia de cálculos renales, y de la edad del paciente. Sin embargo, el allopurinol es actualmente el tratamiento de elección en casi todos los casos, debido a su conveniencia y baja incidencia de efectos adversos.

### **Objetivos de la terapia hipouricemiante**

El objetivo es reducir la concentración sérica de uratos a niveles inferiores a 6 mg/dl (0.36mmol/L), y en el caso de evidencia clínica o radiológica de tofos debe intentarse reducirla a menos de 5 mg/dl (0.30 mmol/L). Llegar a cumplir este objetivo satisfactoria-

mente puede demorar entre 6 y 12 meses. Una vez que la concentración de uratos ha llegado a los niveles deseados, el paciente debe ser evaluado periódicamente.<sup>(12)</sup>

La necesidad de un tratamiento prolongado en los pacientes con gota ha sido recientemente cuestionada. Sin embargo, las terapias intermitentes o el abandono de drogas hipouricemiantes conducen a una recurrencia de los ataques agudos de gota y la nueva formación de tofos; los ataques agudos ocurren aproximadamente a los 6 meses, y los tofos aproximadamente a los tres años. Por lo tanto, el tratamiento debe estar indicado de por vida.<sup>(43,49)</sup>

### **Gota crónica complicada, y falta de respuesta al tratamiento**

Los problemas en el manejo de la gota son debidos generalmente a la falla en la prescripción profiláctica de colchicina o AINE durante el período temprano del tratamiento, la iniciación de la terapia mientras el paciente todavía se encuentra en el período inflamatorio agudo, o una pobre respuesta a las drogas.<sup>(11)</sup>

La hiperuricemia puede mantenerse en algunos pacientes a pesar de una adecuada terapia medicamentosa. Generalmente esta falta de respuesta se debe a la persistencia de factores promotores de hiperuricemia, tales como el consumo regular o excesivo de alcohol, el uso concomitante de diuréticos y/o la obesidad.<sup>(50)</sup> En ausencia de éstos factores tratables, puede necesitarse la combinación del allopurinol y una droga uricosúrica. Aunque esta última reducirá la efectividad del allopurinol al promover la eliminación de oxipurinol, se logrará un efecto uricosúrico beneficioso.<sup>(51)</sup>

### **CONCLUSION**

- Antes de comenzar el tratamiento para la gota, editar siempre si el diagnóstico es el adecuado, y excluir la infección articular.
- Tratar el ataque agudo con AINE o corticoides.
- No apurarse a usar allopurinol ni drogas uricosúricas; nunca iniciar durante ataques agudos, pero mantener la dosis si ya las recibía.
- Tratar dolencias concurrentes.
- Eliminar los factores que pueden contribuir a la hiperuricemia es importante en la prevención primaria, secundaria o terciaria de la enfermedad. La dieta, en una época el pilar del tratamiento, no está hoy generalmente indicada.

El desafío continuo es la educación de los pacientes acerca de la importancia en la modificación de su estilo de vida y en la continuidad de la medicación para asegurarse que los ataques de gota no recurran y para evitar la

morbilidad a largo plazo de los depósitos tofáceos.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Porter R. Gout: framing and fantasizing disease. *Bull Hist Med* 1994;68:1-28.
2. Nuki G. Gout. *Medicine* 1998;26:4-9.
3. <http://www.orthop.washington.edu>
4. Díaz Rubio M, Espinos D. Tratado de medicina interna. 1° edición. Madrid: Panamericana, 1994.
5. Hall A, Barry P, Dawber T, McNamara P. Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study. *Am J Med* 1967;42:27-37.
6. González Montaner LJ, González Montaner PJ y col. EBOC: Enfermedad Broncopulmonar Obstructiva Crónica. Difusión de Información Médica. Fundación González Montaner. Disponible en la Página: web <http://www.dic.org.ar/eboc/index.php>
7. Wallace S, Robinson H, Masi A, Decker J, McCarty D, Yu T-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum* 1977;20:895-900.
8. McCarty D. Gout without hyperuricemia. *JAMA* 1994;271:302-3.
9. Kelley W, Schumacher HR Jr. Crystal-associated synovitis. *Saunders* 1993:1291-336.
10. Wortman R. Gout and other disorders of purine metabolism. In: Fauci AS, ed. *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2158-65.
11. Ferreras Rozman C. Principios de medicina interna. 14° edición. Barcelona: Harcourt Brace, 2000.
12. Emmerson B. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.
13. Harrison F. Principios de medicina interna. 13° edición. Madrid: Interamericana, McGraw-Hill, 1994.
14. Kelley W. Medicina Interna. 2° edición. Buenos Aires: Panamericana, 1992.
15. Beutler A, Schumacher HR Jr. Gout and 'pseudogout': when are arthritic symptoms caused by crystal disposition? *Postgrad Med* 1994;95:103-6.
16. Lawry GV, Fan PT, Bluestone R. Polyarticular versus monoarticular gout: a prospective, comparative analysis of clinical features. *Medicine* 1988;67: 335-43.
17. Snaith M. Gout, hyperuricaemia and crystal arthritis. *BMJ* 1995;310:521-4.
18. Hazzard W. Principles of geriatric medicine and gerontology. 3d ed. New York: McGraw Hill, 1994:987-94.
19. Star V, Hochberg M. Prevention and management of gout. *Drugs* 1993;45:212-22.
20. Hollingworth P, Scott J, Burry H. Nonarticular gout: hyperuricemia and tophus formation without gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 1983;26:98-101.
21. Yu T. Nephrolithiasis in patients with gout. *Postgrad Med* 1978;63:164-70.
22. Decker J. Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J Chronic Dis* 1976;29:557-569.
23. Buckley T. Radiologic features of gout. *Am Fam Physician* 1996;54:1232-8.
24. Schumacher H, Jimenez S, Gibson T, et al. Acute gouty arthritis without urate crystals identified on initial examination of synovial fluid. *Arthritis Rheum* 1975;18: 603-12.
25. Bomalaski J, Lluberas G, Schumacher HR Jr. Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1480-4.
26. Goodacre J, Dick W. Treatment of gout. *Prescribers' Journal* 1995;35:105-11.
27. Arnold M, Preston S, Buchanan W. Comparison of the natural history of untreated acute gouty arthritis vs acute gouty arthritis treated with non-steroidal-anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 4889-4889.

28. Emmerson B. Regimen of indomethacin therapy in acute gouty arthritis. *BMJ* 1967; 2: 272-274.
29. Gray R, Tenenbaum J, Gottlieb N. Local corticosteroid injection treatment in rheumatic disorders. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 10: 231-254.
30. Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 803-805.
31. Alloway J, Moriarty M, Hoogland Y, Nashel D. Comparison of triamcinolone acetonide with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 111-113.
32. Groff G, Franck W, Raddatz D. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 329-336.
33. Spilberg I, Mandell B, Mehta J, Simchowitz L, Rosenberg D. Mechanism of action of colchicine in acute urate crystal-induced arthritis. *J Clin Invest* 1979; 64: 775-780.
34. Caraco Y, Putterman C, Rahamimov R, Ben-Chetrit E. Acute colchicine intoxication - possible role of erythromycin administration. *J Rheumatol* 1992; 19: 494-496.
35. Yü T, Gutman A. Efficacy of colchicine prophylaxis in gout: prevention of recurrent gouty arthritis over a mean period of five years in 208 gouty subjects. *Ann Intern Med* 1961; 55: 179-192.
36. Yu T. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout - a reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 256-264.
37. Wallace S, Singer J, Duncan G, Wigley F, Kuncel R. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol* 1991; 18: 264-269.
38. Kot T, Day R, Brooks P. Preventing acute gout when starting allopurinol therapy: colchicine or NSAIDs? *Med J Aust* 1993; 159: 182-184.
39. Day R, Miners J, Birkett D, et al. Allopurinol dosage selection: relationships between dose and plasma oxipurinol and urate concentrations and urinary urate excretion. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 423-428.
40. Rundles R. Effects of allopurinol on 6-mercaptopurine therapy in neoplastic diseases. *Ann Rheum Dis* 1966; 25: 655-656.
41. Meyrier A. Desensitisation in a patient with chronic renal disease and severe allergy to allopurinol. *BMJ* 1976; 2: 458-458.
42. Fam A, Lewtas J, Stein J, Paton T. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med* 1992; 93: 299-302.
43. Dayton P, Perel J. The metabolism of probenecid in man. *Ann N Y Acad Sci* 1971; 179: 399-402.
44. Kovalchik M III. Sulfipyrazone induced uric acid urolithiasis with acute renal failure. *Conn Med* 1981; 45: 423-424.
45. Emmerson B, Hazelton R, Whyte I. Comparison of the urate lowering effects of allopurinol and diflunisal. *J Rheumatol* 1987; 14: 335-337.
46. Dieterle W, Faigle J, Mory H, Richter W, Theobald W. Biotransformation and pharmacokinetics of sulfipyrazone (Anturan) in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 9: 135-145.
47. Lecaillon J, Souppart C, Schoeller J, Humbert G, Masias P. Sulfipyrazone kinetics after intravenous and oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 611-617.
48. Bull P, Scott J. Intermittent control of hyperuricemia in the treatment of gout. *J Rheumatol* 1989; 16: 1246-1248.
49. Van Lieshout-Zuidema M, Breedveld F. Withdrawal of longterm antihyperuricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol* 1993; 20: 1383-1385.
50. Leary W, Reyes A. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and the renal excretion of urate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1987; 1: 29-38.
51. Wise Ch.: Crystal induced joint disease. *Scientific American Medicine*. 1998. Scientific American Inc.