

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT

FACULTAT DE MEDICINA

NUEVAS APORTACIONES AL CONOCIMIENTO
DE LA CLASIFICACIÓN Y DEL TRATAMIENTO
DE LA HIPERURICEMIA Y LA GOTA

FERNANDO PEREZ RUIZ

UNIVERSITAT DE BARCELONA
DIVISIÓ DE CIÈNCIES DE LA SALUT

FACULTAT DE MEDICINA

NUEVAS APORTACIONES AL CONOCIMIENTO
DE LA CLASIFICACIÓN Y DEL TRATAMIENTO
DE LA HIPERURICEMIA Y LA GOTA

Memoria presentada por

FERNANDO PEREZ RUIZ

Para optar al grado de Doctor en Medicina

Barcelona, Junio del 2005



Joan Miquel NOLLA SOLÉ, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada NUEVAS APORTACIONES AL CONOCIMIENTO DE LA CLASIFICACIÓN Y DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERURICEMIA Y LA GOTA, presentada por el Licenciado **Fernando PÉREZ RUIZ**, ha sido realizada bajo su dirección y reúne los requisitos necesarios para ser juzgada por el Tribunal correspondiente, a fin de optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firma la presente certificación en Barcelona, a seis de Junio del año dos mil cinco.

Dr. Joan Miquel NOLLA SOLÉ

Director

A mi familia, por su apoyo y comprensión todos estos años.

A los que aún piensan que, en ciencia y en gota
aún puede mejorarse.

Agradecimientos

Al Dr. Joan Miquel Nolla Solé, por su entrega en la dirección de esta Tesis.

Al Dr. Alberto Alonso, por un buen consejo que marcó mi labor investigadora.

Al Dr. Marcelo Calabozo, por su paciencia y apoyo.

A la Sra. Rosario López de Santamaría y a la Srta. Inmaculada Iriondo, por su constante y atenta colaboración.

Al Servicio de Reumatología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, donde realicé mi formación como especialista en Reumatología. Especialmente a los Dres. Antonio Zea Mendoza y Antonio Morales Puga, por estimular mis inquietudes.

INDICE

Introducción

| | |
|--|----|
| 1. Definiciones | 1 |
| 2. Epidemiología | 1 |
| 3. Metabolismo de las purinas | 5 |
| 3.1. Síntesis del de las purinas y formación del ácido úrico | 5 |
| 3.2. Excreción del ácido úrico | 6 |
| 4. Etiología y clasificación | 9 |
| 4.1. Gota primaria con hiperproducción de ácido úrico | 10 |
| 4.2. Gota primaria con hipoexcreción de ácido úrico | 11 |
| 4.3. Gota secundaria a hiperproducción de ácido úrico | 11 |
| 4.4. Gota secundaria a hipoexcreción renal de ácido úrico | 13 |
| 5. Patogenia | 17 |
| 5.1. Formación del depósito hístico de urato | 17 |
| 5.2. Inflamación aguda | 18 |
| 5.3. Inflamación crónica | 19 |
| 6. Anatomía patológica | 20 |
| 7. Manifestaciones Clínicas | 22 |
| 7.1. Gota aguda | 23 |
| 7.2. Gota crónica | 24 |
| 8. Exploraciones complementarias | 26 |
| 8.1. Laboratorio | 26 |
| 8.1.1. Alteraciones genéricas: hiperuricemia | 26 |
| 8.1.1. Métodos para clasificar la gota | 26 |
| 8.2. Técnicas de Imagen | 28 |
| 8.3. Estudio del líquido sinovial | 29 |
| 9. Diagnóstico | 30 |
| 10. Diagnóstico diferencial | 31 |
| 10.1. Artritis aguda | 31 |
| 10.2. Oligoartropatías y poliartropatías crónicas | 31 |
| 11. Tratamiento | 32 |
| 11.1. De las manifestaciones agudas | 32 |
| 11.2. De los periodos entre crisis | 34 |
| 11.3. Tratamiento hipouricemiente | 35 |
| 11.3.1. Indicaciones | 35 |
| 11.3.2. Objetivos terapéuticos | 36 |
| 11.3.3. Fármacos hipouricemiantes | 37 |

| | |
|---|-----------|
| 12. Pronóstico | 39 |
| Justificación del proyecto | 41 |
| Objetivos | 43 |
| Resultados | 45 |
| Estudio 1 | |
| Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output. Arthritis Rheum 2002; 47: 610-613. | |
| Estudio 2 | |
| Long-term efficacy of hyperuricemia treatment in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 603-606. | |
| Estudio3 | |
| Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum 2002; 47: 356-360. | |
| Estudio 4 | |
| Correction of allopurinol dosing should be based on clearance of creatinine, but not plasma creatinine. Another insight to allopurinol-related toxicity. J Clin Rheumatol 2005; en prensa. | |
| Discusión | 73 |
| Conclusiones | 91 |
| Otras publicaciones derivadas del proyecto | 93 |
| Bibliografía | 95 |

INTRODUCCIÓN

1. Definiciones

El término *hiperuricemia* indica una elevación de los valores de urato en plasma por encima del límite normal. Éste se ha establecido, según estudios poblacionales y mediante técnicas de determinación enzimática espectrofotométrica (uricasa), en 7,0 mg/dl en los varones y en 6,0 mg/dl en las mujeres (Mikkelsen WM 1999). Sin embargo, a efectos clínicos, se considera que la hiperuricemia supone la concentración límite para la solubilidad del urato en humanos en condiciones fisiológicas habituales, situándose este nivel cerca de 7,0 mg/dl (Fiddis RW 1983). Por lo tanto, el concepto de hiperuricemia, en cuanto como factor de predisposición a padecer gota, debe ser independiente del género (Mikkelsen WM 1999).

Gota o gota úrica, es la enfermedad cuyas manifestaciones clínicas se deben al depósito de cristales de urato monosódico en los tejidos, más frecuentemente en las estructuras articulares y periarticulares, en el tejido celular subcutáneo y en los riñones. Este depósito se produce por la persistencia de una situación de hiperuricemia. Por lo tanto, la gota debe considerarse una “enfermedad por depósito” (Yü TF 1974) y por ello, el objetivo esencial de su tratamiento es inducir un balance negativo de urato y mantenerlo tanto como sea necesario (Yü TF 1967a) para eliminar su acumulación en los tejidos.

2. Epidemiología

La epidemiología de la hiperuricemia y la de la gota están estrechamente relacionadas, ya que los niveles de urato en plasma son el principal factor predictivo de la incidencia de gota (Campion 1987).

La prevalencia de hiperuricemia en adultos entre 30 y 59 años, en la cohorte de Framingham, fue del 4,8% en varones, mientras que la prevalencia de gota se situó en el 2,8%. Así, no todos los sujetos con hiperuricemia padecen gota, si bien existe una relación entre los valores de uricemia y la prevalencia de la enfermedad (Hall AP 1967). La prevalencia de hiperuricemia aumenta con la edad, hecho que parece relacionado con el aumento de las comorbilidades, ya que en pacientes hospitalizados puede llegar al 27% de la población, siendo secundaria a otros procesos en un 87% de los casos (Saggiani F 1996). Entre los principales factores predictivos de hiperuricemia deben considerarse el índice de masa corporal elevado, la hipertrigliceridemia, la insuficiencia renal y el tratamiento concomitante con diuréticos. En España, en el único estudio epidemiológico realizado se observó, en una población rural de entre 40 y 50 años, una prevalencia de hiperuricemia del 8.7% en varones y del 5,4% en mujeres (González Buitrago JM 1987).

La prevalencia de la gota varía según los estudios, ya que las diferencias en cuanto a las poblaciones analizadas y a la definición de caso, auto referido o por diagnóstico médico, influyen sobre los resultados. Así en la cohorte de Framingham, la prevalencia fue del 2,8% en los varones y del 0,39% en las mujeres (May AP 1967). En los *National Health Interview Survey*, en los EE.UU., la prevalencia de gota, si bien era auto referida, aumentó desde finales de los años 60 a mediados de los 80, del 0,48% hasta el 0,99% (Lawrence RC 1989); este aumento se asoció a la generalización del empleo de diuréticos, especialmente tiazídicos, en el tratamiento de la hipertensión arterial (Gurwitz JH 1997, Hochberg MC 1995). Posteriormente, durante la década de los noventa, la prevalencia se estabilizó entre el 0,84% y el 0,91% (Lawrence RC 1998).

En estudios previos se observa de forma constante que la prevalencia de la hiperuricemia depende del género y la edad, siendo entre dos y tres veces

mayor en el género masculino que en el femenino, y entre 4 y 10 veces superior en los mayores de 65 años que en los menores de 45 años (Lawrence RC 1989). Sin embargo, ciertas publicaciones apuntan a un nuevo repunte en la prevalencia de la gota en raza caucásica, variando entre el 1,64% (Harris CM 1995) y el 2,0% (Klemp P 1997). En sujetos mayores de 65 años, la prevalencia ha llegado a ser del 5,0% en varones y del 2,7% en mujeres (Harris CM 1995). Este aumento de la prevalencia de la gota puede explicarse por los cambios en los hábitos dietéticos y una mayor prevalencia de obesidad (Harris CM 1995). La incidencia de la gota varía en función del grado y del tiempo de hiperuricemia. La presencia de hiperuricemia y su grado constituyen los únicos (Campion EW 1987) o los principales (Lin KC 2000) determinantes en la aparición de síntomas. Así, la incidencia de gota es menor del 1/1.000 – año en pacientes con normouricemia, mientras que aumenta de forma exponencial con el incremento de los niveles de urato (Tabla 1).

Tabla 1. Relación entre los niveles de urato en plasma con la incidencia de gota.

| Nivel de urato en plasma (mg/dl) | Incidencia (por 1.000- año) | Incidencia acumulada a 5 años (%) |
|---|------------------------------------|--|
| < 7,0 | 0,85 | 0,55 |
| 7 – 7,9 | 4,1 | 2,0 |
| 8,0 – 8,9 | 8,4 | 4,1 |
| 9,0 – 9,9 | 43,2 | 19,8 |
| ≥ 10,0 | 70,2 | 30,5 |

* Modificado de Campion EW 1987

Recientemente (Arromdee E 2002), se ha puesto de manifiesto un aumento de la incidencia de gota en EE.UU.; la incidencia de gota secundaria se ha doblado, mientras que la incidencia de gota primaria se mantiene estable. Este aumento en la incidencia de gota secundaria se ha asociado al envejecimiento de la población, con un incremento de la prevalencia en mayores de 65 años (Wallace KL 2004). Sin embargo, en el Reino Unido no se observa esta tendencia, habiéndose comunicado una incidencia estable entre 12 y 18 /10.000 pacientes-año y una prevalencia global del 1,4%, que llega al 7% en los mayores de 65 años (Mikuls TR 2005).

La gota es más frecuente y su inicio más precoz en las poblaciones orientales, como los filipinos (Healey LA 1999), los maoríes (Klemp P 1997) y los chinos (Chou CT 1998, Yu KH 2003), en relación probable con un defecto genético en la excreción renal del AU. En sujetos afro-americanos, la mayor prevalencia de gota parece relacionarse con una mayor prevalencia de hipertensión arterial (Hochberg MC 1995).

Una población en la que la prevalencia e incidencia de hiperuricemia y gota alcanzan cotas espectaculares es la formada por los sujetos receptores de transplantes de órganos sólidos, especialmente de transplantes renal o cardiaco. El rango de la prevalencia de hiperuricemia en pacientes con transplante renal tratados con ciclosporina A varía entre el 67% (West C 1987, Burack DA 1992) y el 90% en aquellos que reciben diuréticos concomitantemente (Lin HY 1989). La prevalencia de gota oscila entre el 8% (Lin HY 1989) y el 12% (West C 1987, Burack DA 1992).

3. Metabolismo de las purinas

El ácido úrico (AU) es el metabolito final del catabolismo de las purinas, que forman parte de los ácidos nucleicos. La renovación celular conlleva la desintegración del material celular, que incluye al contenido nuclear de ácidos nucleicos y, en consecuencia, se acompaña de un aumento en la producción de AU. Los primates han sufrido la pérdida evolutiva del enzima uricasa, que cataliza la degradación del AU a alantoína. La especie humana es la que presenta los valores más elevados de urato en plasma de todos los mamíferos. En las condiciones fisicoquímicas fisiológicas, el AU se encuentra mayoritariamente como anión urato en plasma.

Los niveles plasmáticos de urato son, de forma simple, un reflejo del equilibrio entre su producción o síntesis y su excreción.

3.1. Síntesis de las purinas y formación del AU

La síntesis de las purinas se inicia con la transformación de la ribosa-5-fosfato en fosforribosil-pirofosfato (FRPF). El FRPF entra a formar parte en dos procesos: primariamente en la síntesis *de novo* de purinas (Hartman SC 1958) y en segundo lugar en la reutilización de bases libres (guanina o adenosina) para formar ácidos guanílico y adenílico (Flaks JC 1957). El FRPF se transforma, mediante la adición de un grupo amino procedente de la glutamina, en 5-fosforribosil-pirofosfato-1-amina, reacción mediada por la FRPF-amidotransferasa. Esta reacción tiene como objetivo iniciar la incorporación de una base púrica y regula la síntesis de purinas por la vía salvaje. El catabolismo de los ácidos guanílico e inosínico a guanina e hipoxantina respectivamente, permite su reconversión mediante la acción de la enzima hipoxantina-guanina-

fosforribosil-transferasa. Finalmente, la hipoxantina es transformada en xantina y AU, producto final de la degradación de las purinas (Wyngaarden JB 1976^a).

3.2. Excreción del AU

El AU procedente de la degradación de las purinas se elimina principalmente por las vías renal y entérica.

La excreción renal del AU tiene cuatro componentes (Sorensen LB 1980a): filtración, reabsorción en el túbulo proximal, secreción y, finalmente, reabsorción postsecretora. La filtración glomerular se realiza de forma pasiva, denominándose a la cantidad filtrada "carga renal" del soluto. La carga renal de AU es en la práctica, equivalente al producto de su concentración en el plasma por el volumen de filtrado glomerular, ya que sólo una pequeña fracción de AU se encuentra unida a proteínas y no es, por tanto, filtrada. La práctica totalidad de la carga filtrada (alrededor del 98%) es reabsorbida en el túbulo proximal de forma activa; la pequeña fracción que escapa a esta reabsorción "presecretora" supone menos del 2% del total de AU excretado por el riñón (Garcia Puig J 1983, Diammond HS 1989).

Se han caracterizado recientemente varias proteínas de canales de membrana e intercambiadoras de iones que median directamente en el transporte del anión urato (Enomoto A 2002, Leal-Pinto E 2002). URAT1 pertenece a la familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT) SLC22 (Kopsell H 2004) Este transportador actúa en el túbulo proximal y posee una función fisiológica esencial para mantener los niveles de uricemia. Así, se ha identificado un defecto heredo-familiar de UAT1 (Enomoto A 2002) en la hipouricemia familiar (Sorensen LB 1980b), caracterizada por hipouricemia marcada y riesgo de rabdomiolisis inducida por esfuerzo.

URAT1 es un transportador electroneural con estricta restricción hística (Enomoto 2002), al contrario que la proteína de canal de urato UAT o galectina 9, que se expresa ubícuamente en los tejidos, si bien su función en el mantenimiento de la homeostasis del urato no se ha establecido (Leal-Pinto E 2002).

Recientemente se ha demostrado que ciertas proteínas intrínsecas modulan el manejo renal de urato, incluyendo a la uromodulina, una proteína de membrana ligada a glicosil-fosfatidilinositol (conocida comúnmente como proteína de Tamm-Horsfall). Aunque la uromodulina no parece tener un efecto directo sobre los mecanismos de la nefrona en el manejo renal de urato, las mutaciones del gen UMOD se han asociado a la nefropatía familiar con hiperuricemia y a otras nefropatías de patogenia no definida (Bleyer AJ 2003).

Tras la primera fase de reabsorción, se produce un fenómeno de secreción tubular activa. Inicialmente se consideró que la secreción tubular de AU se localizaba en el túbulo distal (Sorensen LB 1980a), pero recientemente se ha demostrado que se produce en el túbulo proximal, mediada por OAT1 (Koepsel H 2004) y UAT (Rafey MA 2003) y por el contransportador de fosfato sodio-dependiente NPT1 (Uchino 2000). La secreción tubular es activa y está inhibida por diversos fármacos, como la ciclosporina A (Hoyer PA 1988). También puede verse limitada en los pacientes con enfermedades renales, heredo-familiares o adquiridas, que cursen con alteraciones de las funciones tubulares renales. El defecto en esta secreción tubular de AU constituye, probablemente, la forma más frecuente de hiperuricemia y gota primarias (Garcia Puig J 1985, Garcia Puig J 1986). Esta capacidad de secreción está determinada genéticamente, según se desprende de estudios realizados en familias con hiperuricemia y gota y en parejas de gemelos univitelinos (Emmerson BT 1992).

Tras la secreción activa, teóricamente, aunque no puede descartarse que ambos fenómenos ocurran simultáneamente, se produce una fase de reabsorción “postsecretora”. Aunque ésta no parece contribuir sustancialmente a la fisiopatología de la hiperuricemia, es a este nivel donde ejercen su efecto los fármacos uricosúricos, cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear esta última fase del manejo renal de uratos. La observación de la ausencia de respuesta a fármacos uricosúricos, como el probenecid o la benzbromarona, en sujetos con deficiencia heredo-familiar de URAT1 (Ichida K 2004), supone un hallazgo con importantes implicaciones farmacogenéticas a la hora de desarrollar nuevos fármacos hipouricemiantes con acción uricosúrica (Bieber JD 2004)

En resumen, la excreción renal final de AU depende fundamentalmente de la carga filtrada en el glomérulo y del equilibrio entre la reabsorción y la secreción tubulares. Consecuentemente, aquellos procesos que cursen con una disminución del filtrado glomerular (contracción de volumen, insuficiencia cardiaca con disminución del gasto, glomerulopatías y arteriopatía con descenso del flujo renal entre otros) o que interfieran con la secreción tubular de AU (fármacos, nefropatías tubulointersticiales), favorecerán la aparición de hiperuricemia y gota. Los fármacos que inhiban la reabsorción tubular de AU, tendrán un efecto normalizador de la uricemia (hipouricemiente) al producir pérdida renal de uratos.

La excreción entérica de AU supone un tercio de la excreción total. Su importancia parece aumentar en pacientes en los que la alteración de la función renal esté limitando la excreción renal de AU, de forma que puede aumentar desde un 30% de la excreción total de AU en condiciones fisiológicas normales, hasta un 50% en casos de insuficiencia renal avanzada. En el intestino, la acción

de las bacterias locales transforma parte del AU en alantoína (Benedict JD, 1952, Benedict JD 1953, Bianchi R 1979).

4. Etiología y clasificación

Clásicamente (Sorensen LB 1962) se ha clasificado la hiperuricemia y la gota en primaria o secundaria, y éstas, a su vez, en formas metabólicas (por hiperproducción de AU) y renales (por hipoexcreción de AU). En la Tabla 2 se expone, de forma pormenorizada, la clasificación etiológica de la hiperuricemia y la gota.

Tabla 2. Clasificación etiológica de la gota

HIPERURICEMIA PRIMARIA

Por hiperproducción de AU (< 10% todas las formas primarias)

- Idiopática
- Déficit de fosfofructoaldolasa
- Déficit de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa
 - Parcial (Síndrome de Seegmiller-Kelley)
 - Completo (Síndrome de Lesch-Nyhan)
- Hiperactividad de fosforribosil-pirofosfato-sintetasa
- Glucogenosis (I, III, V y VII)

Por hipoexcreción de AU (>90% de todas las formas primarias)

- Idiopática (defecto selectivo de la secreción tubular de AU)
- Nefropatía familiar con hiperuricemia

HIPERURICEMIA SECUNDARIA

Por hiperproducción de AU

Origen exógeno (nutricionales)

- Ingesta excesiva de etanol
- Dieta rica en purinas
- Dieta hipercalórica

Asociado a enfermedades que cursan con aumento del recambio celular

- Psoriasis
- Enfermedades Linfo/mieloproliferativas crónicas
- Anemias hemolíticas crónicas

Por hipoexcreción de AU

Secundaria a fármacos

- Diuréticos
- Ciclosporina A y tacrolimus
- Salicilatos o fenilbutazona (a dosis bajas)
- Laxantes de contacto
- Tuberculostáticos (pirazinamida, etambutol)
- Antirretrovirales (didanosina, ritonavir)

Secundaria a enfermedad renal

- Insuficiencia renal crónica
- Hipertensión arterial
- Contracción crónica de volumen

Miscelánea

- Acidosis crónica
- Intoxicación crónica por plomo
- Hipotiroidismo
- Hiperparatiroidismo

4.1. Gota primaria con hiperproducción de AU

La hiperproducción de AU supone sólo un 10% de los casos de gota primaria (Boss GR 1979). En la mayoría de ocasiones no se puede establecer la presencia de un trastorno metabólico concreto, por lo que se consideran pacientes con gota primaria idiopática (Sorensen LB 1962).

Infrecuentemente se describen casos de pacientes con enfermedades heredo-familiares por trastornos del metabolismo de las purinas que cursan con hiperproducción de AU, como la llamada gota metabólica primaria, como los trastornos asociados a deficiencia de fosfofructoaldolasa o de hipoxantina-guanina fosforribosil-transferasa, bien completa (Síndrome de Lesch-Nyhan) o parcial (Síndrome de Kelley-Seegmiller) (Seegmiller JE 1961). Otros defectos aún más infrecuentes son la hiperactividad de nucleótido sintetasa o las

Glucogenosis, especialmente de tipo I (hepática o de Von Gierke) o de tipo V (hepatomuscular o de McArdle) (Seegmiller JE 1980).

4.2. Gota primaria con hipoexcreción renal de AU

Consiste en el defecto tubular selectivo de secreción tubular de AU (Riesselbach RE 1974) no caracterizado, por lo que se denominaría gota renal primaria (Sorensen LB 1962). Este defecto en la secreción tubular de AU podría tener un componente heredo-familiar según estudios realizados en familiares de pacientes con gota (Scott JT 1970), en gemelos univitelinos (Emmerson BT 1992) y en polinesios (Simmonds HA 1994).

Inicialmente se sugirió que este defecto dependía de la carga filtrada en el glomérulo y que, por lo tanto, podría corregirse al reducirse la uricemia (Seegmiller JE 1962). Sin embargo, otros autores demostraron posteriormente que no es dependiente de la uricemia, y por lo tanto de la carga de AU filtrada en el glomérulo, ya que no se corrige incluso induciendo una uricemia inferior a 3 mg/dl (Puig JG 1986). La hipoexcreción renal de AU es la causante de la mayor parte – hasta un 90% - de las gotas primarias (Emmerson BT 1996), por lo que la gota debiera considerarse, en un sentido fisiopatológico, más una enfermedad “renal” que “metabólica”.

4.3. Gota secundaria a hiperproducción de AU

Clásicamente se ha considerado que el aporte exógeno de purinas procedente de una dieta excesivamente rica en tejidos animales pluricelulares (carnes, vísceras o marisco) era una causa fundamental de la gota (Marañón G 1934). Sin embargo, la restricción de purinas no reduce la uricemia, en general, más de 1 o 1,5 mg/dl (Pascual E 1998b). Aparte de la dieta rica en purinas, una dieta

hipercalórica y la obesidad que se asocia a ella serían factores que contribuirían a una mayor uricemia; además, la reducción del sobrepeso se ha relacionado, con una disminución de la hiperuricemia (Nicholls A 1972). Recientemente se ha especificado que la ingesta proteica de origen animal, pero no la procedente de los lácteos, los huevos o los vegetales, se asocia a un aumento de la incidencia de gota (Choi HK 2004a).

La ingesta de etanol eleva la uricemia por un doble mecanismo: aumenta la producción endógena de purinas (Faller J 1982) e induce una disminución de la excreción renal de AU (Eastmond CJ 1995). La ingesta crónica de bebidas alcohólicas se ha relacionado con una mayor prevalencia de hiperuricemia y gota (Chou CT 1998, Choi HK 2004b). Sin embargo, el etilismo crónico se ha asociado a unos menores niveles de urato plasmático en los episodios de artritis aguda que durante el periodo intercrítico (Vanderberg MK 1994, Logan JA 1997), lo que puede llevar a un incorrecto diagnóstico. También se ha observado una alta frecuencia de normouricemia durante los ataques (Logan JA 1997) y una menor respuesta hipouricemianta del alopurinol (Ralston SH 1988). La ingesta crónica y elevada de cerveza produce, sin embargo, un efecto paradójico de aumento de la excreción neta de AU, probablemente debido al volumen de líquido ingerido y al aporte exógeno de purinas (Eastmond CJ 1995).

Las enfermedades crónicas que cursan con un aumento del recambio celular, como la psoriasis, las enfermedades mieloproliferativas o linfoproliferativas y las anemias hemolíticas crónicas, corpusculares o autoinmunes, pueden dar lugar a la aparición de gota. Se ha demostrado, en los procesos mieloproliferativos crónicos, un aumento del contenido corporal de AU (Scott JT 1969). Sin embargo, la relación entre hiperuricemia y psoriasis parece

relacionarse más con alteraciones, intrínsecas o extrínsecas, que alteran el manejo renal de urato, que con las lesiones cutáneas (Bruce IN 2000).

4.4. Gota secundaria a hipoexcreción renal de AU

Así como la hipoexcreción tubular renal de AU es la causa más frecuente de gota primaria (Puig JG 1986), la hipoexcreción secundaria a alteraciones de las funciones glomerular o tubular, constituye el mecanismo más frecuente de hiperuricemia y gota secundarias. La insuficiencia renal y el empleo de diuréticos son los factores que con mayor frecuencia se asocian a hiperuricemia en pacientes hospitalizados (Saggiani F 1996); estas dos situaciones, como se expondrá a continuación, se asocian a una disminución de la excreción renal de AU.

Aunque diversos fármacos pueden inducir hiperuricemia por alteración del manejo renal de AU (Tabla 1), los implicados con mayor frecuencia son los diuréticos y la ciclosporina; los tuberculostáticos y ácido acetil-salicílico en dosis bajas pueden, ocasionalmente, inducir hiperuricemia y excepcionalmente otros fármacos como la didanosina y el ritonavir.

Los salicilatos ejercen un efecto paradójico sobre el manejo renal del AU. A dosis bajas reducen el aclaramiento renal de AU, mientras que a dosis altas producen un aumento de la uricuria (Yü TF 1955). De hecho, hasta los años 50-60, en que aparecieron los modernos uricosúricos (probenecid, sulfinpirazona, benzofuranos) y el alopurinol, los salicilatos en dosis elevadas eran, junto con el cincofeno, los fármacos hipouricemiantes disponibles (Cohen H 1948); no obstante, su uso quedaba limitado por intolerancia. El empleo de salicilatos a dosis bajas como fármaco antiagregante no se asocia a una incidencia

significativa de hiperuricemia (Saggiani F 1996); los casos de gota atribuidos a dosis bajas de salicilatos resultan anecdóticos (Grayzel AI 1961).

Los diuréticos son una causa frecuente, incluso “epidémica” en la era previa al advenimiento de los fármacos inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (Platt PN 1985), de hiperuricemia y gota secundarias (Scott JT 1991, Saggiani J 1996). Su empleo como antihipertensivos o en el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva determina que los enfermos presenten cierto grado de insuficiencia renal derivada de los procesos de base, que contribuye a la aparición de hiperuricemia (Scott JT 1992). Si bien los diuréticos tiazídicos se emplean con frecuencia en el tratamiento de la hipertensión arterial, en un estudio de casi diez mil sujetos mayores de 65 años se apreció que sólo las dosis superiores a 25 mg/día (equivalentes de hidroclortiazida) se asociaban a un aumento en la prescripción de tratamiento hipouricemiante (Gurwitz JH 1997). Aunque la prevalencia de hiperuricemia en pacientes tratados con diuréticos ronda el 50%, la incidencia de gota es mucho menor (Breckenbridge A 1966, Cannon PJ 1966).

Se han propuesto diversos mecanismos por los que los diuréticos producen hiperuricemia. Un primer mecanismo sería la contracción del volumen plasmático circulante (Steele H 1969), lo que reduciría la carga de AU filtrada. En segundo lugar los diuréticos pueden ejercer una acción paradójica sobre el manejo renal de AU inversa a la observada con los salicilatos: la hidroclortiazida induce un aumento del aclaramiento y de la excreción fraccionada de AU con dosis muy elevadas por vía endovenosa (DeMartini FE 1962), mientras que en dosis bajas – dentro del rango terapéutico y por la vía oral - se asocia a hiperuricemia. (DeMartini 1962, Gurwitz JH 1997). Más recientemente se ha observado que ciertos diuréticos pueden inducir la activación de transportadores de membrana de aniones orgánicos.

Específicamente, la furosemida ejerce un efecto directo sobre la actividad de URAT1 (Enomoto A 2002).

La introducción de la ciclosporina A como agente inmunosupresor en los trasplantes de órganos sólidos determinó un mejor pronóstico en la viabilidad del injerto, pero pronto se apreció que inducía alteraciones de la función renal e hiperuricemia (Palestine AG 1983). En un estudio retrospectivo (West C 1987) apreció hiperuricemia en un 55% de los transplantados renales tratados con ciclosporina A frente a un 25% en los pacientes tratados con azatioprina, con episodios de gota en el 10% y 0% de los enfermos respectivamente. Estas diferencias no se explicaban por la distinta frecuencia de empleo de diuréticos en los grupos tratados con ciclosporina A o con azatioprina. Posteriormente, en un estudio prospectivo de 5 años de seguimiento de pacientes con un injerto renal (Lin HY 1989) se demostró que un 90% de los pacientes tratados con ciclosporina A y diurético presentaban hiperuricemia, frente a un 60% de los pacientes que tomaban ciclosporina A pero no diuréticos, con un 7% de incidencia de gota; comparados con pacientes tratados con azatioprina con y sin diuréticos, se apreció hiperuricemia en el 47 y 15% de los pacientes respectivamente, y ningún paciente tuvo gota. Cuando la práctica totalidad de una población toma ambos fármacos (Noordzij TC 1991) se observa hiperuricemia entre el 70 y 80% de los pacientes, con una prevalencia acumulada de gota del 10% a los 2 años y del 36% a los 4 años, llegando a ser poliarticular y tofácea en el 40% de los casos a los 2-3 años de clínica (Burack DA 1992).

Por todo ello, la gota inducida en los trasplantados ha llegado a considerarse una enfermedad grave (Kahl LA 1989, Burack DA 1992, Clive DM 2000). Los mecanismos por los que la ciclosporina A produce hiperuricemia son una disminución del filtrado glomerular (Zürcher EM 1994) y una disminución de la

secreción tubular de AU (Marcen R 1995). Además, el aclaramiento hepatobiliar de la colchicina se asocia a un riesgo de desarrollar miopatía inducida por este fármaco incluso con dosis bajas por vía oral (Simkin PA 2000). La alternativa a la ciclosporina A que se emplea con mayor frecuencia, el tacrolimus o FK 506, comparte con ella la capacidad de reducir la excreción renal de AU e inducir hiperuricemia (Boots JM 2001), aunque su impacto clínico parece ser menor (Tanabe K 2003).

La pirazinamida es un fármaco que puede inhibir completamente y de forma selectiva la secreción tubular de AU (Levinson DJ 1980). Tanto la pirazinamida como el etambutol pueden producir gota en tratamientos prolongados (Scott JT 1991).

Aunque la insuficiencia renal se asocia a una disminución del aclaramiento de AU, sólo se asocia a hiperuricemia y gota cuando el filtrado glomerular está marcadamente reducido (Steele TH 1967); con la pérdida de capacidad de filtrado glomerular se produce un aumento de la excreción fraccionada de AU, es decir, del porcentaje de la carga filtrada en el glomérulo que se excreta (Steele TH 1967, Berger L 1975). La asociación de insuficiencia renal y tratamiento con fármacos diuréticos es la circunstancia que parece aumentar la prevalencia de gota en estos pacientes, ya que en la práctica clínica, un alto porcentaje de enfermos con gota inducida por diuréticos presenta insuficiencia renal asociada (Scott JT 1991, Puig JG 1991).

La alteración del metabolismo lipoprotéico es otra de los posibles mecanismos, estudiados más recientemente, favorecedores de la reducción de la excreción renal de AU. Los fenotipos lipídicos más frecuentemente asociados a hiperuricemia son IIa y IV (Collantes E 1994). La alteración de la lipoproteínas se ha asociado a la ingesta de etanol (Takahashi S 1994), a los cambios en el

perfil lipoprotéico dependiente de la dieta (Tinahones JF 1997), o a una alteración genética de las apolipoproteínas (Cardona F 2005). Su asociación a la presencia de resistencia periférica a la insulina (Facchini F 1991) se engloba en el denominado síndrome metabólico (Vazquez-Mellado J 2004).

5. Patogenia

La patogenia de la gota puede esquematizarse en tres fases. La elevación de los niveles de AU en plasma por encima de su punto de saturación, o hiperuricemia, induce, en sujetos predispuestos, la formación de cristales de monourato sódico en los tejidos (depósito hístico de cristales). Los ataques agudos de gota aparecen cuando estos cristales preformados y dispuestos en los tejidos articulares (membrana sinovial y cartílago) son liberados desde sus depósitos. Esto induce la activación tanto de factores humorales como de respuestas celulares efectoras de la respuesta inflamatoria aguda. Con el paso del tiempo, los episodios repetidos de inflamación aguda, así como el depósito de cristales, causan un proceso inflamatorio crónico subclínico y una reacción hística con granuloma de cuerpo extraño que pueden conducir a la destrucción de las estructuras articulares (artropatía gotosa crónica).

5.1. Formación del depósito hístico de urato

Tres factores influyen principalmente en la génesis del depósito de uratos en los tejidos: el nivel de hiperuricemia, el tiempo durante el que persiste la misma y la predisposición personal.

Cuando los niveles de urato en plasma superan el punto de saturación (Fiddis RW 1983), se produce el depósito del AU en los tejidos en forma de urato

monosódico, de una forma ordenada o epitáxica (Pascual E 1998a). El contenido corporal de AU, medido mediante inyección de AU marcado, depende del nivel de uricemia. Es menor en individuos con normouricemia que con hiperuricemia asintomática, en los sujetos con hiperuricemia asintomática que en los pacientes con gota, y en los enfermos con gota y sin tofos que en aquellos con gota tofácea (Benedict JD 1949, Bishop C 1951, Scott JT 1969).

El producto del "nivel de la hiperuricemia" por el "tiempo" influye en el sentido de que valores más bajos de uricemia – dentro del rango de la hiperuricemia - son tolerados durante más tiempo por los sujetos antes de padecer gota. Por el contrario, los individuos con niveles muy elevados de uricemia pueden presentar gota en periodos relativamente cortos de tiempo (Campion EW 1987). La predisposición personal parece ser el factor aún desconocido en la ecuación anterior.

5.2. Inflamación aguda

El ataque agudo de gota es el paradigma de inflamación articular aguda, mediada por neutrófilos (Louthrenoo W 1991). La presencia de cristales de urato monosódico en las articulaciones no sintomáticas de los pacientes con gota, durante el periodo entre crisis, es un hecho incontestable (Pascual E 1991, Pascual E 1995, Pascual E 1999). Sin embargo, la presencia de cristales libres en el líquido sinovial no siempre se acompaña de una respuesta inflamatoria aguda.

Mediante diversos estudios en modelos experimentales en animales se ha demostrado que tanto el desencadenamiento como la resolución del ataque agudo de gota pueden ser dependientes del fenotipo de célula mononuclear que realiza la fagocitosis de dichos cristales. (Landis RC 2002, Schiltz C 2002,

Yagnik DR 2004). Cuando los cristales son fagocitados por células de estirpe monocitaria residentes en la sinovial se puede producir una liberación de quimioquinas proinflamatorias, como la interleuquina 1 (IL-1) (Di Giovine FS 1987), la interleuquina 8 (IL-8) (Terkeltaub R 1991) - un potente factor de reclutamiento de neutrófilos - y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Di Giovine FS 1991). La activación de los neutrófilos se acompaña de liberación de diversas enzimas que, en episodios sucesivos y reiterados, contribuirán al progresivo deterioro de las estructuras articulares.

La fagocitosis realizada por macrófagos bien diferenciados se acompaña de una ausencia de liberación de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), al contrario que cuando tiene lugar por monocitos no diferenciados. La fagocitosis por macrófagos bien diferenciados, además de no asociarse a respuesta de quimioquinas proinflamatorias, se acompaña de producción de factor de transformación beta (TGF- β), que contribuye a la autolimitación del fenómeno inflamatorio agudo, evitando su autopropagación (Yagnik DR 2004).

5.3. Inflamación crónica

Junto con los sucesivos brotes inflamatorios agudos y su efecto deletéreo sobre las articulaciones, se ha demostrado un cierto componente inflamatorio crónico. Se ha comunicado que la persistencia de cristales de urato monosódico en las articulaciones asintomáticas en periodo entre crisis se acompaña de un mayor recuento de células blancas y de neutrófilos (Pascual E 1991). Esta inflamación de bajo grado podría contribuir, aún en articulaciones clínicamente asintomáticas, a un lento deterioro de sus estructuras asociado a un proceso inflamatorio crónico de baja intensidad.

Por otra parte, la persistencia de depósitos tisulares de cristales de urato monosódico se acompaña de la formación de una reacción granulomatosa crónica por cuerpo extraño que contribuye localmente a la destrucción de las estructuras articulares, tal como se ampliará en el epígrafe siguiente.

6. Anatomía patológica

La lesión anatomopatológica característica de la gota es la presencia en los tejidos de cúmulos de cristales de monourato sódico dihidratado y la reacción hística inducida por los mismos.

Los cristales de urato muestran una tendencia a depositarse en tejidos relativamente pobres en vascularización, como los tejidos articulares y periarticulares, el tejido subcutáneo y el intersticio renal, si bien se han descrito depósitos de urato en estructuras vasculares, incluso en la arteria aorta (Wyngaarden JB 1976b).

El depósito en las articulaciones parece producirse primariamente en el cartílago de una forma ordenada (Pascual E 1998a), desde donde los cristales de diseminan a la sinovial.

El depósito macroscópico de cristales de urato, o tofo, es un conglomerado de cristales incluido en una matriz y rodeado de una reacción tisular crónica fibrosa. Estos macrodepósitos se encuentran clínicamente más habitualmente en el tejido celular subcutáneo (Figura 1), especialmente en zonas periarticulares de extensión y con frecuencia asociados a bursas sinoviales, tendones y ligamentos .



Figura 1. Tofo subcutáneo de gran tamaño, que muestra grandes agregados cristalinos y reacción fibrosa crónica.

Con la microscopía óptica, los cristales de urato son lavados de los tejidos al ser fijados en formalina . La tinción de deGalanta, con fijación en alcohol absoluto y tinción con nitrato de plata, no es específica, pero permite la persistencia y tinción de los cristales de urato.

En las fases agudas, la membrana sinovial muestra un intenso infiltrado de neutrófilos (Schumacher HR 1974), que puede llegar a remedar una infiltración flemonosa (Figura 2).

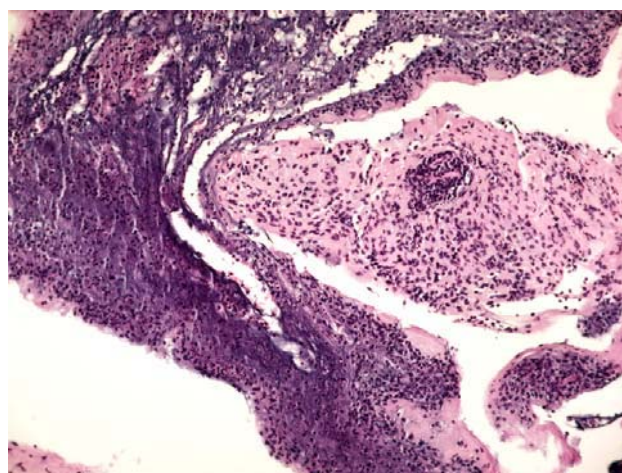


Figura 2. Membrana sinovial tras un episodio de artritis gotosa aguda, mostrando un intenso infiltrado polimorfonuclear.

En la fase crónica se observan infiltrados de células mononucleares, células epitelioides con tendencia a formar empalizada y algunas células gigantes, que pueden ser multinucleadas (Figura 3).

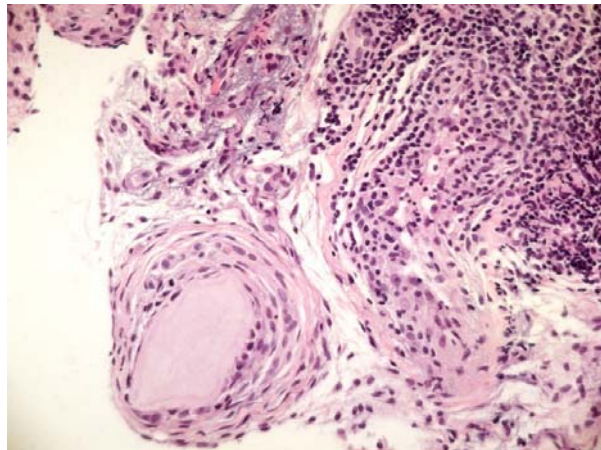


Figura 3. Lesiones crónicas en la membrana sinovial, con infiltrado mononuclear y células epitelioides y gigantes, remedando un granuloma de cuerpo extraño.

La nefropatía gotosa, que clásicamente se ha considerado un hallazgo evolutivo en la historia natural de la gota crónica (Bluestone R 1977), es un concepto en revisión, ya que los autores tienden a diferenciar el depósito tístico renal como hallazgo anatomopatológico, de la nefropatía cuyo origen es primariamente el depósito intersticial de urato (Miranda Carús ME 1993, Nickleit V 1997).

7. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la gota suelen clasificarse en agudas, derivadas del desencadenamiento de inflamación aguda y crónica., en cuanto contemplan los síntomas y signos asociados a la persistencia de brotes recurrentes agudos y el desarrollo de depósitos macroscópicos, aparentes o no, en los tejidos articulares y periarticulares (Becker MA 1988).

7.1. Gota aguda

Los ataques de gota se presentan más frecuentemente en varones de edad media (40-50 años), si bien la edad de presentación parece ser más temprana en poblaciones con alta prevalencia (Yu KH 2003), en situaciones de asociación familiar (Chen SY 2001), o cuando existen enfermedades heredo-familiares, como la nefropatía familiar con hiperuricemia (McBride MB 1998, Grahamme R 1998, Fairbanks 2002) o deficiencias enzimáticas (Garcia Puig J 1994).

El ataque agudo de gota suele presentarse de forma brusca, apareciendo los síntomas y signos inflamatorios en 12 ó 24 horas. El desarrollo de la máxima intensidad de los signos inflamatorios en las primeras 24 horas es característico de la gota. El ataque puede precederse de molestias periarticulares vagas, conocidas como "aura gotosa". Suele evidenciarse eritema, especialmente cuando los ataques afectan a las pequeñas articulaciones de los pies o de las manos (McGill NW 2000). Los primeros ataques suelen afectar a una sola articulación (monoarticulares), siendo frecuente la afección de la primera metatarsofalángica (podagra), de los tarsos, los tobillos, las rodillas (gonagra), las muñecas y los dedos de manos (quiragra). En el 50% de los pacientes, la primera manifestación clínica suele ser la podagra; la primera articulación metatarsofalángica se afecta, en la historia natural de la enfermedad, en el 80% de los pacientes. Otras articulaciones frecuentemente afectas son los tobillos, el tarso y las rodillas (Yü TF 1967a, Yü TF 1974, Chen SY 2003).

Los ataques que afectan a varias articulaciones (oligo o poliarticulares) son más frecuentes en pacientes con gota crónica, de larga evolución (Hadler NM 1974, Ho G 1993) o con formas de gota secundaria (Park YB 2000), especialmente en pacientes con niveles muy elevados de uricemia (Baethge BA 1993, Veerapen K 1993, Fam 1998), generalmente secundaria a tratamiento con diuréticos e insuficiencia renal (McFarlane DG 1985, Puig JG 1991).

Es frecuente que los pacientes sufran ataques coincidiendo con enfermedades intercurrentes y especialmente, tras intervenciones quirúrgicas; los ataques agudos de gota y de pseudogota son frecuentes en enfermos ingresados por otras comorbilidades (Ho G 1993).

Los ataques agudos de gota pueden acompañarse de síntomas constitucionales, como malestar general, febrícula o fiebre, generalmente bien tolerados por el paciente, salvo en pacientes ancianos o con comorbilidad asociada (Ho G 1993). En algunos casos, la localización es atípica, como ocurre en pacientes, fundamentalmente mujeres, con nódulos de Heberden en las articulaciones interfalángicas de las manos (Lally EW 1989, Fam AG 1996).

7.2. Gota crónica

El paciente puede estar asintomático en el periodo entre crisis o “intercrítico”. Si no se corrige el mecanismo fisiopatológico que provoca el depósito hístico, los enfermos pueden desarrollar artropatía gotosa crónica. Dependiendo de los niveles de urato y del tiempo de evolución, la presencia de artropatía gotosa varía entre el 17 y el 53% de los pacientes (Yü TF 1974), pero en la historia natural de la enfermedad no tratada hasta el 80% desarrollarán tofos o alteraciones radiológicas en 20 años (Yü TF 1967a). Recientemente se ha comunicado un aumento de la prevalencia de tofos en comparación con décadas previas (Chen SY 2003).

La exploración física puede ser normal o mostrar limitación de la movilidad de las articulaciones previamente sintomáticas (metatarsofalángicas, del tarso o subtalares, las más frecuentemente afectas), que incluso puede pasar desapercibida al paciente. Esta limitación del rango de movilidad no se debe

siempre a la presencia de artropatía por si misma, sino a la formación de depósitos tofáceos macroscópicos periarticulares que limitan la mecánica normal de la articulación (Yu KH 2004). Los tofos aparecen más frecuentemente asociados a bursas o tendones en vertientes de extensión articular. Excepcionalmente se describen en pacientes sin episodios previos de artritis aguda (Wernick R 1992).

Ocasionalmente los tofos aparecen como depósitos generalizados, e incluso intradérmicos o en los pulpejos de los dedos (Holland NW 1996, Fam AG 1997). El empleo crónico de corticoides, frecuentemente auto-administrados, se ha relacionado con el desarrollo de depósitos intradérmicos generalizados de urato (Vazquez-Mellado J 1999). En pacientes con nódulos artrósicos en las articulaciones interfalángicas distales de los dedos de las manos (nódulos de Heberden), pueden observarse depósitos tofáceos sobre dichas articulaciones (Simkin PA 1983, Fam AG 1996).

Los pacientes con gota secundaria en los que concurren diversos factores etiopatogénicos (insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, tratamiento con diuréticos u otros fármacos que reducen la excreción renal de AU) desarrollan con mayor frecuencia formas más graves de gota tofácea crónica (Kahl LE 1989, Burack DA 1992, Clive DM 2000)

En los pacientes que desarrollan artropatía crónica, con la exploración física se constata limitación de la movilidad articular, deformidad y dolor con la movilización. Las formas más graves pueden remedar otras formas de artropatía crónica, como la artritis reumatoide o las espondiloartropatías.

8. Exploraciones complementarias

En la práctica clínica, diversas exploraciones asequibles pueden facilitar el diagnóstico, la clasificación etiopatogénica y la evaluación de los pacientes con gota.

8.1. Laboratorio

8.1.1. Alteraciones genéricas: hiperuricemia

La elevación de la concentración de urato en plasma es la alteración analítica más frecuente en pacientes con gota y uno de los criterios para la clasificación del ataque agudo de gota primaria (Wallace SL 1977). Sin embargo, aunque esto es aplicable a la fase entre crisis, es relativamente frecuente que durante los ataques agudos los pacientes presenten valores normales de uricemia (Vanderberg MK 1994, Logan JA 1997, Schlesinger N 1997a), especialmente en pacientes con antecedentes de una ingesta elevada de etanol (Vandenberg MK 1997).

Por otra parte, el intenso fenómeno inflamatorio desencadenado durante el ataque agudo parece favorecer transitoriamente la excreción renal de urato, observándose una correlación entre la reducción de urato plasmático y los niveles de interleuquina 6 y proteína C reactiva (Urano W 2002).

8.1.2 . Métodos para clasificar la gota

Aunque algunos autores cuestionan la utilidad de clasificar a los pacientes con gota según el mecanismo etiopatogénico inductor de hiperuricemia (Wortmann RL 2002), parece razonable que de forma sencilla en la práctica clínica se realice una evaluación que permita no sólo analizar el mecanismo causal (Simkin PA

2001), sino favorecer la decisión acerca del tratamiento más adecuado para corregir la uricemia (Yamamoto T 2002).

Podrían emplearse métodos sofisticados para evaluar los mecanismos de excreción renal de ácido úrico, como la manipulación farmacológica (Muñoz Sanz A 1983, Colussi G 1987, Diamond HS 1989) o la estimación del depósito, metabolismo y excreción mediante la administración de ácido úrico marcado (Bishop C 1951, Scott JT 1969, Bianchi R 1979). Sin embargo, la extrema complejidad de estas técnicas, aunque ideales para la investigación, hace imposible su empleo en la práctica clínica. También se ha sugerido que los niveles de uridina en plasma podrían ser un marcador útil de hiperproducción (Yamamoto T 1997)

Se han descrito varios métodos (Tabla 3) para estimar la excreción renal de ácido úrico asequibles en la práctica clínica, como son la excreción total en orina de 24 horas (Wortmann RL 1980), el aclaramiento renal de ácido úrico (Emmerson BY 1992), la excreción fraccionada de ácido úrico (Yü TF 1982) y la excreción de ácido úrico por volumen de filtrado glomerular (Simkin PA 1976, Simkin PA 1979a).

La correlación y utilidad de cada uno de estos métodos es aún materia de controversia (Moriwaki Y 2001, Simkin PA 2001, Wortmann RL 2002, Yamamoto T 2002).

Tabla 3. Métodos para el estudio del manejo renal del ácido úrico

| | Uricuria | Aclaramiento de ácido úrico | Excreción fraccionada de ácido úrico | Excreción de ácido úrico por volumen de filtrado glomerular |
|--------------|----------------------------|--|---|---|
| Muestra | Orina de 24 h | Orina de 24 h | Orina espontánea | Orina espontánea |
| Fórmula | Diuresis x Ur _o | Vol _o x Ur _o / Ur _p | (Ur _o x Cr _p)/(Ur _p x Cr _o) | Ur _o x Cr _p /Cr _o |
| Valor normal | Hipoexcreción < 800 mg/día | Hipoexcreción < 6 ml/min | Hipoexcreción < 5% | Hipoexcreción < 0.5 Hiperproducción >0.7 |

Diuresis = volumen urinario (dl/día); Vol_o = volumen de orina (ml/min); Ur_o = ácido úrico en orina (mg/dl); Ur_p = ácido úrico en plasma (mg/dl); Cr_o = creatinina en orina (mg/dl); Cr_p = creatinina en plasma (mg/dl).

8.2. Técnicas de Imagen

La radiografía simple sigue siendo la técnica de imagen más ampliamente utilizada para la evaluación de las alteraciones crónicas en la gota (Bloch C 1980).

Tanto la tomografía axial computadorizada (TAC), como la ecografía (ECO) y la resonancia magnética (RM) son útiles para valorar la presencia de depósitos tofáceos intra y periarticulares (Popp JD 1996, Yu JS 1997, Yu KH 2004). En un estudio comparativo, la TAC presentó una superior especificidad que la ECO o la RM (Gerster JC 2002), al permitir visualizar con mayor precisión las calcificaciones asociadas (Chen CK 1999, Gerster JC 2002), ya que las imágenes en T2-RM pueden quedar artefactadas por la presencia de calcificaciones y los depósitos cálcicos producen imagen de sombra acústica en las imágenes con ECO.

8.3. Estudio del líquido sinovial

La microscopía óptica mediante luz polarizada y compensador rojo fue introducida por McCarty y Hollander en la década de los 60 (McCarty DJ 1961) como método para identificar la presencia de cristales de monourato de sodio. Estos cristales presentan una morfología variable, pero frecuentemente acicular, con refringencia intensa y constante y elongación negativa (McCarty DJ 1988). Los cristales de urato se observan, muy frecuentemente, tanto en muestras de líquido sinovial procedente de articulaciones con proceso inflamatorio agudo, como en articulaciones asintomáticas que previamente sufrieron episodios de artritis aguda (Weinberger A 1979, Bomalaski JS 1986, Pascual E 1999). La sensibilidad del observador para detectar cristales de monourato de sodio en muestras de líquido sinovial varía entre el 62 y el 100% (Schumacher HR 1986, Petrocelli 1998, Pascual E 1999), con una especificidad de hasta el 100% (Petrocelli 1998). No obstante, estos parámetros parecen depender de la pericia y la motivación del observador (Pascual E 1989), así como de la cantidad de cristales de urato presentes en las muestras, pudiéndose observar una sensibilidad incluso menor del 40% (Von Essen R 1998). Quizá esta variabilidad explica que el clínico solicite a laboratorios externos, con frecuencia, estudios de observación de cristales en muestras de artritis aguda y de forma muy escasa en artritis crónica (Amer H 2001). Recientemente se ha publicado que en clínicos entrenados previamente, la sensibilidad y la especificidad para detectar cristales de ácido úrico en muestras de líquido sinovial es muy elevada - 95% y 97% respectivamente - y la concordancia en la identificación de cristales de urato excelente, con un índice kappa de 0,93 (Lumbreras B 2005). La facilidad de preservación de las muestras congeladas, que posibilita una alta reproducibilidad de los resultados, permite al clínico el estudio diferido de las muestras de líquido sinovial (Galvez J 2002).

9. Diagnóstico

El diagnóstico de una enfermedad caracterizada por depósito de cristales, que pueden ser observados a microscopía tanto en periodos sintomáticos como entre crisis, es el ideal (Pascual E 1999). Sin embargo, aún se mantiene la tradición de citar los criterios preliminares para la clasificación de los ataques agudos de gota primaria (Wallace SL 1977) como criterios para el diagnóstico clínico de gota. Estos autores incidían en que sus criterios eran preliminares (no han sido validados) y que debían utilizarse sólo para clasificación en estudios epidemiológicos y no para diagnóstico clínico. Estos criterios se establecieron comparando brotes de artritis gotosa aguda con episodios de artritis aguda en pacientes con artritis reumatoide, pseudogota y artritis infecciosas (no se incluyeron la artrosis o las espondiloartropatías seronegativas) y explícitamente se excluyeron las asociaciones. No obstante, era llamativa la descripción de que un 5% de los pacientes con artritis infecciosa presentaban tofos, confirmados mediante la identificación de cristales de monourato sódico.

Por ello, se ha dicho que la gota es la enfermedad más frecuentemente mal diagnosticada (Wolfe F 1991) . Esto se apoya en que los errores diagnósticos en pacientes con gota se realizan en un 40% de los casos en pacientes con artrosis o espondiloartropatías seronegativas (Wolfe F 1991). Asimismo, los pacientes con gota secundaria, que presentan una distribución más poliarticular y simétrica, con afección de miembros superiores, pueden ser diagnosticados erróneamente de padecer artritis reumatoide (Sewell KL 1991).

Por lo expuesto en los dos últimos puntos, el diagnóstico microscópico es netamente superior al clínico, si bien la disponibilidad de la técnica de artrocentesis y microscopía puede suponer una limitación en la práctica no especializada.

10. Diagnóstico diferencial

10.1. Artritis aguda

Las artritis infecciosas generalmente tienen un curso agudo, con dolor intenso, que puede asociarse a eritema local, fiebre y leucocitosis con neutrofilia, datos que también pueden estar presentes en los pacientes con gota y de hecho no es infrecuente la coexistencia de ambos procesos (Wallace SL 1977). La presencia de focos infecciosos a distancia, la afección grave del estado general y la fiebre elevada son rasgos diferenciadores. No obstante, es preciso obtener muestras para cultivo, a fin de descartar la presencia de bacterias.

La pseudogota, por ser una forma de artritis inducida por cristales, puede presentarse clínicamente, como una gota. Afecta con mayor frecuencia a las rodillas y las muñecas. También puede localizarse en codos, tobillos, hombros, caderas (estas dos últimas localizaciones son extraordinariamente infrecuentes en la gota). La presencia de condrocalcinosis radiológica y la observación de cristales de pirofosfato cálcico en las muestras de líquido sinovial posibilitan el diagnóstico diferencial (Wallace SL 1977).

10.2. Oligoartropatías y poliartropatías crónicas

A diferencia de la gota, en la artritis reumatoide el compromiso articular suele ser simétrico, observándose una afección de muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y articulaciones metatarsfalángicas además de la primera; con frecuencia se observan nódulos subcutáneos (nódulos reumatoides) que pueden ser confundidos con tofos.

Las artritis reactivas postinfecciosas (postgastroenteritis o posturetritis) suelen

ser agudas, oligoarticulares y asimétricas, configurando un patrón que en ocasiones se observa en la gota. Los antecedentes clínicos y la ausencia de cristales en líquido sinovial permiten un diagnóstico diferencial adecuado.

11. Tratamiento

El tratamiento de la gota incluye varios objetivos: el control de las manifestaciones agudas, la profilaxis de nuevos ataques durante el periodo entre crisis - especialmente al inicio del tratamiento hipouricemiente – y, por último, el control de la uricemia, a fin de conseguir la disolución de los cristales de monourato de sodio. al invertir el mecanismo fisiopatológico implicado en la formación de los cristales de monourato de sodio. Además, no debe olvidarse la valoración y, en su caso, el tratamiento de la comorbilidad asociada al síndrome metabólico.

11.1. De las manifestaciones agudas

Los episodios agudos de inflamación mediados por cristales de urato, que genéricamente se denominan con el término *artritis gotosa aguda*, pero que también engloban a las afecciones tendinosas y bursales, pueden tratarse mediante medidas físicas. Así, el reposo (Agudelo CA 1977) y la aplicación local de apósitos fríos (Schlesinger N 2002) pueden ser beneficiosos.

El tratamiento farmacológico incluye la colchicina, los antiinflamatorios no esteroides (AINE), los glucocorticoides y la hormona adrenocorticotropa (ACTH). La mayoría de las pautas empleadas son empíricas. La *Cochrane Collaboration* ha llamado la atención sobre la escasa evidencia existente, basada en ensayos clínicos, para el tratamiento de la gota aguda (Schlesinger N 1999, Schlesinger N 2001, Schlesinger N 2004).

De todos los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la gota aguda, la colchicina es el más antiguo. Sólo se ha publicado un ensayo aleatorizado (Ahern 1987) en el que se demuestra su eficacia, a costa de una elevada frecuencia de efectos adversos. Este hecho se explica en que las pautas de administración generalizadas en la práctica clínica – 1 mg por vía oral cada hora - no se adaptan a la farmacocinética de la colchicina.

Tras la administración por la vía oral de dosis de 1 mg, la concentración máxima se alcanza entre 30 y 90 minutos (Achtert G 1989, Rochdi M 1994, Ferron GM 1996) y su distribución es biexponencial, con una fase de distribución rápida y una semivida final prolongada (Achtert G 1989). Por su lipofilia, la colchicina muestra un gran volumen de distribución (Wallace SL 1970, Achtert G 1989, Rochdi M 1994, Ferron GM 1996), lo que indica una acumulación intracelular del fármaco (Sabouraud A 1994), especialmente en los leucocitos polimorfonucleares (Chappey O 1993).

Los AINE son los fármacos que se emplean con mayor frecuencia en la práctica clínica. Sin embargo, existen escasos ensayos aleatorizados comparativos (Schlesinger N 2004) en los que se haya testado la eficacia de estos productos. De hecho, los ensayos comparativos entre etoricoxib e indometacina (Schumacher HR Jr 2002, Rubin BR 2004) incluyeron más pacientes en tratamiento con este último fármaco que todos los ensayos previos publicados. Las limitaciones de su uso son las genéricas para el empleo de AINE, especialmente en lo concerniente a seguridad gastrointestinal (Fam AG 2002a) y cardiovascular (Bennet WM 1998).

Los fármacos glucocorticoides, previamente denostados, presentan una eficacia similar a la indometacina (Alloway JA 1993), tanto si se administran por vía oral

como parenteral o intraarticular (Fernandez C 1999). Las limitaciones de uso son las inherentes al tratamiento con glucocorticoides y la necesidad de establecer un diagnóstico de certeza, que excluya la existencia de una infección (Fernandez C 1999). El abuso en la utilización de glucocorticoides por parte de los pacientes, se asocia a formas graves de depósitos tofáceos generalizados (Vazquez Mellado J 1999).

La ACTH se ha prescrito empíricamente en procesos subsidiarios de ser tratados con glucocorticoides. En la gota su eficacia inmediata es elevada (Axelrod D 1988), si bien su vida media corta determina que sean frecuentes las recidivas a corto plazo. Su mecanismo de acción antiinflamatorio no parece mediado, como se suponía, por la estimulación de la corteza adrenal, sino que se ejerce a través de un agonismo sobre receptores tipo 3 de melatonina (Getting SJ 2002); no se observa una elevación significativa de los niveles periféricos de cortisol.

11.2. De los periodos entre crisis

Entre las crisis agudas, tanto al inicio del tratamiento farmacológico, como cuando se controla la uricemia con medidas generales, se recomienda el empleo de fármacos que reduzcan la incidencia de ataques agudos. La evidencia empírica, que se desprendía de estudios en cohortes históricas, de una reducción de la incidencia de brotes gotosos agudos durante el tratamiento con colchicina (Yü TF 1961) se ha confirmado recientemente en un ensayo aleatorizado controlado (Borstad GC 2004).

La utilización de tratamiento profiláctico con AINE en pacientes con contraindicación formal a colchicina (Ben-Chetrit E 1998), se basa únicamente

en recomendaciones empíricas de expertos, sin mayor grado de evidencia científica (Schlesinger N 1999).

11.3. Tratamiento hipouricemiante

El tratamiento farmacológico hipouricemiante se plantea cuando el paciente presenta manifestaciones clínicas y los factores fisiopatológicos que contribuyen a inducir un estado de hiperuricemia no pueden ser modificados (Dincer HE 2002).

La instauración de una dieta de restricción estricta de purinas no es de gran utilidad en la práctica clínica, pero una dieta equilibrada en hidratos de carbono y lípidos (Snaith ML 2001, Fam AG 2002b), así como la corrección del sobrepeso (Nicholls A 1972), puede reducir la uricemia al disminuir la resistencia periférica a la insulina. Asimismo, la supresión de bebidas alcohólicas puede facilitar el control de la uricemia (Eastmond CJ 1995), reducir el riesgo de gota (Choi HK 2004b) y mejorar la respuesta al alopurinol (Ralston SH 1988). La comorbilidad asociada, como la hiperlipidemia, la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, deben tenerse en cuenta en la evaluación terapéutica general del paciente con gota (O'Reilly S 1995).

11.3.1. Indicaciones

No existe un claro consenso en la literatura acerca de en que momento de la historia natural de la enfermedad debe indicarse el tratamiento con fármacos hipouricemiantes. Algunos expertos consideran que la terapéutica solo debe instaurarse en pacientes con gota crónica o brotes múltiples (Fam AG 1995). Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento hipouricemiante presenta una buena relación coste-eficacia en los pacientes con dos o más ataques al año

(Ferraz MB 1995). Por ello, podría indicarse, razonablemente, el tratamiento incluso en pacientes sin artropatía o depósitos tofáceos (Ferraz BM 1995b). Estos últimos pacientes se adaptan, además, al perfil de enfermos con tendencia a desarrollar formas crónicas y graves (Yü TF 1974). Los pacientes con gota secundaria multifactorial también presentan una alta prevalencia de formas graves, por lo que serían subsidiarios de un tratamiento precoz (Burack DA 1992). Todo ello sin perder de vista que el tratamiento farmacológico hipouricemiante a largo plazo no está exento de efectos adversos (Conaghan PG 1992).

11.3.2. Objetivos terapéuticos

El objetivo del tratamiento es, como enfermedad por depósito, reducir la cantidad corporal de urato tisular (Yü TF 1974, Schumacher HR Jr 1996). La inversión del mecanismo etiopatogénico para conseguir un nivel de uricemia en plasma que permita la espontánea disolución de los cristales de monourato de sodio es el medio para suprimir los brotes de artritis aguda y limitar, en lo posible, las manifestaciones clínicas de la gota.

Los expertos disienten sobre cuales son los niveles de uricemia a conseguir durante el tratamiento (Simkin PA 1979b, Pawlotsky Y 1996, Schumacher HR 1996) y acerca de la correlación que pudiera o no existir entre los niveles de uricemia que se evidencian durante el tratamiento hipouricemiante y los cambios clínicos que se observan durante el seguimiento. Así algunos autores no objetivan una correlación entre la evolución clínica o radiológica y los niveles de uricemia (McCarthy G 1994), en contradicción franca con las grandes cohortes históricas (Gutman AB 1965, Yü TF 1967b, Yü TF 1974). Así, la falta de patrones objetivos de tratamiento ha convertido la terapia farmacológica de la gota en un “reino de complacencia” (Mandell BF 2002).

11.3.3. **Fármacos hipouricemiantes**

Desde los inicios del siglo pasado se intentó reducir los niveles de urato en plasma con fármacos, con la finalidad de controlar el depósito de ácido úrico (Yü TF 1967b). El primero que se utilizó fue el ácido acetil-salicílico (Cohen H, 1948), pero las dosis elevadas que se requerían para inducir un efecto uricosúrico clínicamente suficiente (Yü TF 1955) determinaban que la relación entre eficacia y toxicidad no fuera favorable (Gutman AB 1966).

Posteriormente, el empleo del probenecid y la sulfinpirazona en los años 50 del pasado siglo (Ogryzlo MA 1957) permitió, por vez primera, controlar la uricemia en un número significativo de pacientes. Se puso de manifiesto que este control se asociaba, durante el seguimiento clínico, a una reducción del número de ataques y de la presencia de tofos subcutáneos apreciables en la exploración física (Yü TF 1967b). La aparición del alopurinol (Yü TF 1963) y la benzbromarona en los años 60 supuso la incorporación de los dos fármacos que junto con el probenecid y la sulfinpirazona han sido la base del tratamiento hipouricemiante en los últimos cincuenta años.

El probenecid nunca se comercializó en España como hipouricemiante y la sulfinpirazona fue retirada en los primeros años de la década de los 90. Ambos fármacos adolecían de una posología multidosis y una ausencia de eficacia en individuos con un filtrado glomerular reducido, situado por debajo de los 50 ml/min (Gutman AB 1966). Estas desventajas llevaron a la actual situación en que el alopurinol y a la benzbromarona son los únicos fármacos disponibles en la práctica clínica para el tratamiento hipouricemiante en España.

El alopurinol es el fármaco hipouricemiante que más se prescribe en la actualidad (Terkeltaub R 2003). Farmacocinéticamente, se caracteriza por ser un profármaco de rápida absorción oral, que se transforma en un metabolito

activo de vida media larga (Star VL 1993). Se ha considerado que los niveles óptimos de oxipurinol en plasma se sitúan entre 30 y 100 micromol/L, ya que en este rango superior ejerce su máxima actividad dinámica (Emmerson BT 1987). Los niveles de oxipurinol en plasma se relacionan con el grado de función renal, a una dosis de alopurinol dada, ya que el oxipurinol se excreta mayoritariamente por el riñón (Day RO 1988) y no es distinta en ancianos o jóvenes a igualdad de función renal (Turnheim K 1999). Por ello, los expertos recomiendan ajustar la dosis de alopurinol según el grado de funcionalismo renal (Swarup A 2004, Mikuls TR 2004); no obstante, esta recomendación no se sigue habitualmente en la práctica clínica (Stamp L 2000). Asimismo, los expertos consideran que con el tratamiento con alopurinol en dosis estándar se consigue controlar la uricemia en la mayoría de los pacientes con gota (Wortmann RL 2002). Sin embargo, la información que se desprende de los estudios retrospectivos disponibles no resulta concluyente en cuanto a la relación entre dosis administradas e insuficiencia renal (Singer JZ 1986, Vazquez-Mellado J 2001).

La benzbromarona es un benzofurano con buena absorción cuando se administra por la vía oral. Tiene una vida media prolongada (Sinclair DS 1975, Yü TF 1976), lo que permite su administración en dosis única diaria. Al contrario que el alopurinol, su metabolismo es fundamentalmente hepático; no obstante, en situaciones de insuficiencia hepática leve-moderada su cinética no parece afectarse significativamente (Walter-Sack I 1995). Es un potente uricosúrico (Sorensen LB 1976) cuya acción farmacodinámica se sitúa probablemente en el transportador URAT1 (Ichida K 2004). Su potencia como hipouricemiante se considera al menos igual, si no mayor, que dosis estándar de alopurinol (Schepers GW 1981). Al contrario que otros fármacos uricosúricos, es eficaz en pacientes con gota secundaria a diuréticos (Maly J 1990), ciclosporina A, e incluso en presencia de insuficiencia renal moderada

asociada o trasplante renal (Zürcher RM 1994). Su principal limitación es el riesgo de acúmulo de metabolitos potencialmente hepatotóxicos cuando se prescribe en dosis elevadas (Hautekeete ML 1995).

Más recientemente, se ha demostrado que el hipolipemiente, fenofibrato (Yamamoto T 2001) y el inhibidor del receptor-2 de angiotensina, losartán (Würzner G 2001), presentan un moderado efecto hipouricemiante. Si bien estos fármacos no tienen la indicación de empleo como hipouricemiantes, podrían tener un valor como terapia adyuvante en pacientes tratados con alopurinol en los que no se consigue controlar adecuadamente los niveles de uricemia.

12. Pronóstico

El pronóstico de la gota está ligado a tres factores. En primer lugar, la consecución de niveles de urato apropiados para disolver los depósitos de urato. En segundo lugar, la cumplimentación del tratamiento por los pacientes a largo plazo, a fin de que la reducción de la uricemia sea suficientemente prolongada en el tiempo para permitir la lenta disolución de los cristales de monurato sódico. En último lugar, el pronóstico debe también contemplar la presencia de lesiones articulares estructurales establecidas, con las consiguientes secuelas.

En contra de la opinión de los expertos (Wortmann RL 2002), en los países en los que el tratamiento generalmente se basa en la prescripción de alopurinol, sólo se consigue controlar adecuadamente los niveles de urato en un 50-60% de los pacientes (Schlesinger N 1997b, Stamp L 2000). Además, la cumplimentación del tratamiento es lamentablemente baja: en EEUU sólo el 16% de los pacientes muestran una adherencia al tratamiento con alopurinol superior a los dos años

(Riedel AA 2004). Así, es infrecuente que la mejoría clínica y radiológica a largo plazo (McCarthy GM 1991).

Por todo ello, aunque el pronóstico parecería benigno, la realidad clínica es que los pacientes son inadecuadamente y escasamente tratados y se observan insuficiencias en objetivos en cuanto al nivel de uricemia a conseguir, a la selección de las dosis iniciales y de mantenimiento y a la duración de la terapéutica.

JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En los últimos 50 años se ha estudiado exhaustivamente el metabolismo de las purinas y los mecanismos fisiopatológicos que conducen tanto a la génesis de la hiperuricemia, como a los episodios de inflamación aguda y a las lesiones crónicas inducidas por los cristales de monourato de sodio. En cambio, el tratamiento de la gota ha sufrido un fenómeno de “extinción académica”, situación que contrasta con la necesidad de disponer, en la asistencia diaria a los pacientes, de un mayor conocimiento de los objetivos y medidas de desenlace a aplicar para conseguir un buen control de la enfermedad.

La circunstancia de que los pacientes referidos a las Unidades Hospitalarias de Reumatología presenten múltiples ataques agudos, un escaso control de la uricemia y una frecuencia alta de tofos, obliga a profundizar en la investigación de parámetros que permitan un mejor manejo clínico de los pacientes: como tratar (elección del fármaco según el perfil fisiopatológico del enfermo), cuanto tratar (nivel o niveles óptimos de uricemia a alcanzar durante el tratamiento) y durante cuanto tiempo tratar (la ausencia de depósito supondría la curación de la gota) .

Un primer paso lo constituye definir, dada la disponibilidad de fármacos cuya dinámica se basa tanto a la disminución de la producción de ácido úrico como a un aumento de su excreción renal, cual sería el método óptimo para clasificar a los pacientes según el mecanismo fisiopatológico predominante en la elevación de urato en plasma. Mediante estudios realizados en los años 60 a 80 se han definido diversos métodos, pero no siempre se evidencia concordancia entre ellos; además, no se ha aclarado si la causa de esta discordancia se debía a diferencias intrínsecas entre los métodos o a factores externos con capacidad de influir en los resultados.

Definido un método aceptable para clasificar a los pacientes según el manejo renal de ácido úrico, resultará posible tratar a los pacientes según el mecanismo productor de la hiperuricemia y, así, comparar los resultados de un enfoque fisiopatológico de la terapéutica. No obstante, no se han realizado estudios comparativos, prospectivos o de cohortes, ni ensayos aleatorizados que posibilitaran la obtención de conclusiones aceptablemente válidas. De hecho, de la revisión de la literatura se desprende que el empleo de los fármacos uricosúricos ha quedado relegado a una mera alternativa ante el fracaso del tratamiento con alopurinol o a la aparición de efectos adversos.

Por otra parte, aceptando la hipótesis de que un tratamiento basado en la corrección del mecanismo fisiopatológico podría mejorar el resultado de la terapéutica hipouricemiente, queda aún por determinar cuál o cuáles deberían ser los niveles óptimos de uricemia a los que llegar durante el tratamiento. La amplia discordancia existente tanto entre las opiniones de los expertos como en los resultados de las series clínicas dificulta la consecución de objetivos terapéuticos adecuados y homogéneos.

Finalmente, cabe demostrar si el control clínico intensivo y la adecuación de las prescripciones del alopurinol a la función renal del paciente, comportaba una reducción de los efectos adversos durante el seguimiento a largo plazo.

Esto permitiría una mejor adecuación de la clasificación de la gota a la elección del tratamiento, permitiría estimar la respuesta de la uricemia a los distintos fármacos hipouricemiantes y adecuar las dosis de alopurinol a la función de los pacientes, redundando todo ello en una mejora del manejo clínico de los pacientes afectados de gota.

OBJETIVOS

Se han diseñado y realizado cuatro estudios con la finalidad de conseguir los siguientes objetivos:

Estudio 1

Comparar los diversos métodos que se emplean, en la práctica clínica, para clasificar a los pacientes según el manejo renal de ácido úrico.

Estudio 2

Comparar los resultados del tratamiento hipouricemiante con alopurinol y benzbromarona en pacientes sometidos a trasplante renal, como paradigma de hiperuricemia secundaria.

Estudio 3

Evaluar si un control de la uricemia que estableciera un diferencial de concentración respecto al punto de saturación del urato, permite un control de los síntomas y de los tofos, así como analizar la correlación existente entre distintos niveles de control de la uricemia y la desaparición del depósito de urato.

Estudio 4

Valorar si corregir la dosis de alopurinol en virtud del aclaramiento de creatinina, resulta más adecuado que la estratificación los pacientes según su nivel de creatinina, así como analizar el impacto de esta corrección en la frecuencia y en la gravedad de los efectos adversos asociados al empleo de este fármaco hipouricemiante.

RESULTADOS

ESTUDIO 1

Existe hipoexcreción de ácido úrico en pacientes con aparente hiperexcreción de ácido úrico en orina

Renal underexcretion of uric acid is present in patients with apparent high urinary uric acid output.

Fernando Perez-Ruiz, Marcelo Calabozo, Ana Ruibal, Ana Herrero-Beites.

Arthritis Rheum 2002; 47: 610-613.

Factor de impacto 7,41

ISI citation= 10.

Renal Underexcretion of Uric Acid Is Present in Patients With Apparent High Urinary Uric Acid Output

F. PEREZ-RUIZ,¹ M. CALABOZO,¹ G. GARCÍA ERAUSKIN,¹ A. RUIBAL,¹ AND A. M. HERRERO-BETTES²

Objective. To compare renal handling of uric acid in patients with primary gout with that of a control group.

Methods. A case-control study of 100 patients with primary gout and 72 healthy controls was undertaken. Creatinine clearance, uric acid clearance, 24-hour uric acid urinary excretion, fractional excretion of uric acid, excretion of uric acid per volume of glomerular filtration, urinary uric acid to creatinine ratio, and glomerular uric acid filtered load were calculated using 24-hour urine samples. After treatment with allopurinol to achieve similar glomerular filtered load of uric acid, patients were again compared with controls.

Results. Patients with gout showed lower uric acid clearance, fractional excretion of uric acid, excretion of uric acid per volume of glomerular filtration, and urinary uric acid to creatinine ratio than controls at baseline, when patients showed hyperuricemia. Although the glomerular uric acid filtered load was much higher in patients with gout than controls, 24-hour uric acid excretion was not statistically different. After treatment with allopurinol, and achieving similar uric acid filtered loads, patients still showed lower figures than controls. When patients with 24-hour urinary uric acids levels >700 mg/day were compared with controls, they had lower uric acid clearance and fractional excretion of uric acid than controls, both at baseline and after achieving similar filtered loads with allopurinol therapy.

Conclusions. Renal underexcretion is the main mechanism for the development of primary hyperuricemia in gout, but even patients showing apparent high 24-hour uric acid output show lower uric acid clearance than controls, indicating that relative, low-grade underexcretion of uric acid is at work.

KEY WORDS. Uric acid; Gout; Underexcretion; Hyperuricemia.

INTRODUCTION

Renal underexcretion of uric acid is considered to be the most frequent mechanism for the development of hyperuricemia and gout (1). This is especially true in patients with secondary hyperuricemia in whom reduction of renal function and concomitant diuretic drugs are the main mechanisms involved in the reduction of renal clearance of uric acid. However, a selective defect of the tubular secretion of purines, including uric acid, xanthine, and hypoxanthine, has been reported in patients with primary gout (2). Also, tubular transport of phosphate has been

reported to be impaired in patients with gout (3). These findings suggest that tubular dysfunction is at work in most patients with primary gout.

The most common method used in clinical practice to classify patients as having renal underexcretion of uric acid is measuring urinary uric acid output during a 24-hour period (24hUur). Patients with urinary uric acid output >700 mg/day while on a normal, unrestricted diet are considered to have primary gout due to overproduction of uric acid (4). But, do they really have a normal renal handling of uric acid?

In this study we compare renal handling of uric acid in patients with primary gout with that of a control group.

PATIENTS AND METHODS

Patients with primary gout were compared in a case-control study with healthy controls. Patients with gout were consecutively included in the study when they did not show renal function impairment and were not taking medications known to change renal handling of uric acid (such as diuretics, aspirin, cyclosporine, pyrazinamide,

¹F. Perez-Ruiz, MD, M. Calabozo, MD, G. García Erasuskin, MD, A. Ruibal, MD: Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, Spain; ²A. M. Herrero-Bettes, MD: Hospital de Gortiz, Pais Vasco, Spain.

Address correspondence to F. Perez-Ruiz, MD, Sección de Reumatología, Hospital de Cruces, Pza de Cruces sn 43903, Baracaldo, Vizcaya, Spain. E-mail: fperez@hcru.osakidetza.net.

Submitted for publication December 3, 2001; accepted in revised form March 10, 2002.

Table 1. General characteristics and renal handling of uric acid in controls and patients at baseline and after allopurinol therapy*

| | Controls n = 72 | Gout patients, all n = 100 | Treated patients, before treatment n = 58 | Treated patients, after treatment n = 58 |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------------------|---|--|
| Age, years | 50.0 ± 12.6 | 51.4 ± 10.4 | 50.4 ± 10.7 | 50.4 ± 10.7 |
| Ccr, ml/minute/1.73 m ² | 111 ± 18 | 109 ± 18 | 107 ± 19 | 105 ± 22 |
| Sur, mg/dl | 5.01 ± 0.85 | 8.92 ± 1.22† | 8.84 ± 1.19† | 5.49 ± 0.75‡ |
| 24hUur, mg/day/1.73 m ² | 594 ± 143 | 628 ± 154 | 673 ± 144† | 424 ± 118‡† |
| Cur, ml/minute/1.73 m ² | 8.31 ± 1.85 | 4.96 ± 1.30† | 5.35 ± 1.25† | 5.36 ± 1.28† |
| FEur, % | 7.57 ± 1.85 | 4.59 ± 1.19† | 4.98 ± 1.19† | 5.52 ± 1.41† |
| FLur, mg/minute/1.73 m ² | 5.58 ± 1.22 | 9.73 ± 2.02† | 7.75 ± 0.43† | 5.78 ± 1.52‡ |
| EurGF, mg/dl/1.73 m ² | 0.38 ± 0.10 | 0.40 ± 0.09 | 0.43 ± 0.09 | 0.28 ± 0.08‡† |
| Uur/Ucr | 0.37 ± 0.10 | 0.39 ± 0.10 | 0.41 ± 0.08 | 0.27 ± 0.18‡† |

* Data are presented as mean ± SD. Ccr = clearance of creatinine; Sur = serum uric acid; 24hUur = 24-hour urinary uric acid; Cur = clearance of uric acid; FEur = fractional excretion of uric acid; FLur = glomerular uric acid filtered load; EurGF = excretion of uric acid per volume of glomerular filtration; Uur/Ucr = urinary uric acid to urinary creatinine ratio.
† P < 0.05 compared with controls.
‡ P < 0.05 in paired t-test in patients with gout between baseline and after allopurinol therapy.

etc.) or taking urate-lowering therapy in the previous 2 weeks. Patients with arterial hypertension were not included because hypertension has been related to reduced renal handling of uric acid (5). Also, patients with myeloproliferative diseases were not included. Controls were selected from age-matched subjects who were referred to the nephrology division for evaluation of hypertension, but who were confirmed not to have renal hypertension or renal disease.

All patients and controls underwent renal function tests while on an unrestricted diet (avoiding excessive purine intake and with absolute avoidance of alcohol) and using 24-hour urine collection. These tests included clearance of creatinine (Ccr), clearance of uric acid (Cur), fractional excretion of uric acid (FEur), glomerular load of uric acid (FLur), 24hUur, excretion of uric acid per volume of glomerular filtration (EurGF), urinary uric acid (Uur) to urinary creatinine (Ucr) ratio, and tubular reabsorption of phosphate (TRP). Clearance of creatinine was calculated from the formula $Ccr = Uv \times Ucr / Scr$, expressed in ml/min (where Uv is urine volume/time, Ucr is urinary creatinine, and Scr is serum creatinine). Clearance of uric acid was calculated from the formula $Cur = Uv \times Uur / Sur$, expressed in ml/min (where Uur is urinary uric acid and Sur is serum uric acid). Fractional excretion of uric acid was calculated as $FEur = (Uur \times Scr) / (Sur \times Ucr) \times 100$, expressed as percentage. Excretion of uric acid per volume of glomerular filtration was calculated as follows: $EurGF = (Uur \times Scr) / Ucr$, expressed in mg/dl of glomerular filtration. Urinary uric acid to creatinine ratio was calculated as Uur/Ucr, expressed as absolute value. Glomerular load of uric acid was calculated as $FLur = Ccr \times Sur$. Tubular reabsorption of phosphate was calculated from the formula $TRP = (1 - [(Up \times Scr) / (Sp \times Ucr)]) \times 100$ (where Up is urinary phosphate and Sp is serum phosphate). Ccr, Cur, 24hUur, and FLur were normalized for a body surface area of 1.73 m². Normal 24-h urinary urate was considered to be >700 mg/day/1.73m².

The same calculations were made after patients were

treated with allopurinol to achieve normal serum uric acid levels and similar glomerular loads.

Statistical analysis was made with a statistical software package (EPIInfo 6.04; Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta). Differences between groups were estimated with the analysis of variance test. Comparisons of data at baseline and after allopurinol therapy were made with a paired t-test. Data are expressed as means ± standard deviations.

RESULTS

One hundred patients with gout and 72 controls were studied. Seventy-eight of 100 patients had a diagnosis of gout based on observation (by FP-R) of monosodium urate crystals in samples from synovial fluid or tophi. They all were male and showed Ccr > 80 ml/minute/1.73 m². Neither age or Ccr differed significantly between groups (Table 1).

Uric acid renal handling parameters in controls were the following. Mean 24hUur was 594 ± 143 mg/day/1.73 m², median 605 mg/day/1.73 m²; 95% confidence interval (95% CI) 556–630 mg/day/1.73 m². Mean Cur was 8.31 ± 1.85 ml/minute/1.73 m², median 8.45 ml/minute/1.73 m²; 95% CI 7.87–8.74 ml/minute/1.73 m². Mean FEur was 7.57 ± 1.85%, median 7.33%; 95% CI 7.13–8.01%. Mean EurGF was 0.37 ± 0.10 mg/dl, median 0.38 mg/dl; 95% CI 0.34–0.40 mg/dl. Mean Uur/Ucr ratio was 0.37 ± 0.10, median 0.37; 95% CI 0.34–0.37.

Data related to Sur, Ccr, and renal uric acid handling parameters in patients and controls are included in Table 1. FLur was higher in patients than in controls (9.73 ± 2.02 mg/minute versus 5.58 ± 1.22 mg/minute; P < 0.001) but 24hUur was not statistically different (628 ± 154 mg/day/1.73 m² versus 594 ± 143 mg/day/1.73 m²; P = 0.137). Cur and FEur were also lower in patients with gout than in controls (4.95 ± 1.30 ml/minute/1.73 m² versus 8.31 ± 1.85 ml/minute/1.73 m²; P < 0.001; and 4.59 ± 1.19% versus 7.57 ± 1.85%; P < 0.001, respectively). TRP was

Table 2. Renal handling of uric acid in controls and patients with high urinary uric acid output (>700 mg/day/1.73 m²) at baseline and after allopurinol therapy*

| | Controls | Gout and hyperuricemia (G&H) n = 25 | Gout with allopurinol (G&A) n = 25 | P (C versus G&H) | P (C versus G&A) |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------|------------------|
| Ccr (ml/minute/1.73 m ²) | 111 ± 18 | 113 ± 20 | 111 ± 22 | 0.572 | 0.907 |
| Sur (mg/dl) | 5.01 ± 0.85 | 8.87 ± 1.06 | 5.52 ± 0.50† | <0.001 | 0.006 |
| FLur (mg/minute/1.73 m ²) | 5.58 ± 1.22 | 8.03 ± 1.80 | 6.03 ± 1.36† | <0.001 | 0.071 |
| Cur (ml/minute/1.73 m ²) | 8.31 ± 1.85 | 6.39 ± 0.96 | 6.37 ± 1.03 | <0.001 | <0.001 |
| FEur (%) | 7.57 ± 1.85 | 5.77 ± 1.03 | 5.92 ± 1.37 | <0.001 | <0.001 |
| EurGF (mg/dl/1.73 m ²) | 0.38 ± 0.10 | 0.50 ± 0.06 | 0.32 ± 0.08† | <0.001 | 0.009 |
| Uur/Ucr | 0.37 ± 0.10 | 0.48 ± 0.07 | 0.32 ± 0.07† | <0.001 | <0.001 |

* Data are presented as mean ± SD. See Table 1 for abbreviations.
† P < 0.05 using paired t-test between values with allopurinol in 25 patients compared with baseline values in the same 25 patients.

also lower in patients with gout than in controls ($82 \pm 8\%$ versus $87 \pm 7\%$; $P = 0.013$). EurGF and Uur to Ucr ratio were not different in patients and controls (0.40 ± 0.09 mg/dl versus 0.38 ± 0.10 mg/dl; $P = 0.070$; and 0.39 ± 0.10 versus 0.37 ± 0.10 ; $P = 0.276$, respectively).

Fifty-eight patients were treated with allopurinol. After achieving normal serum uric acid levels and similar glomerular loads (treated patient, 5.78 ± 1.52 mg/minute versus control, 5.58 ± 1.22 mg/minute; $P = 0.392$), patients still showed lower Cur and FEur, but also lower EurGF and Uur/Ucr than controls (Table 1). Cur and FEur did not change after allopurinol therapy, contrary to 24hUur, EurGF, and Uur/Ucr.

Twenty-five patients who were treated with allopurinol and showed a 24hUur >700 mg/day before urate-lowering therapy, that is, those who were supposed to show normal renal handling of uric acid, were compared with controls (Table 2). Gouty patients before allopurinol treatment showed age and Ccr similar to controls, but lower Cur rates (6.39 ± 0.69 ml/minute/1.73 m² versus 8.31 ± 1.85 ml/minute/1.73 m²; $P < 0.001$) and FEur ($5.77 \pm 1.03\%$ versus $7.57 \pm 1.85\%$; $P < 0.001$). Conversely, EurGF and Uur/Ucr ratio were higher in patients with 24hUur greater than 700 mg/day than in controls (0.50 ± 0.06 mg/dl versus 0.38 ± 0.10 mg/dl; $P < 0.001$; and 0.48 ± 0.07 versus 0.37 ± 0.10 ; $P < 0.001$). Twenty-five of the 35 patients with 24hUur >700 mg/day were treated with allopurinol, achieving similar FLur rates to controls (6.03 ± 1.36 mg/minute versus 5.58 ± 1.22 mg/minute, respectively; $P = 0.071$). Patients showed lower Cur and FEur, but also lower EurGF and Uur/Ucr than controls (Table 2). Cur and FEur figures were unchanged after allopurinol therapy, contrary to 24hUur, EurGF, and Uur/Ucr.

DISCUSSION

The mechanism most commonly involved in either primary or secondary hyperuricemia is an impairment of renal excretion of uric acid, due to a reduction of glomerular filtration (with the associated reduction of the glomerular filtration of uric acid), increased tubular resorption, or decreased tubular secretion of uric acid (2). The primary capacity of renal excretion of uric acid is probably of

genetic origin, as has been demonstrated in studies of the clearance of uric acid comparing data between monozygotic and dizygotic twins (6). Comparing patients with gout and controls with normal renal function, in whom a reduction of glomerular filtration is not at work, a tubular defect of the excretion of uric acid has been observed in patients with gout (7). This defect was not dependant on the glomerular uric acid filtered load. The reduction of tubular secretion of uric acid persisted despite the reduction of serum uric acid levels to <3 mg/dl after allopurinol therapy in patients, and tubular secretion remained unchanged in controls. This defect of tubular secretion is not selective for uric acid, but also is seen for other purines, such as xanthine and hypoxanthine (2). More recently, these results have been confirmed by others, the defect in tubular secretion of uric acid appearing especially in patients with gout and hypertension (8). Also, a decreased renal phosphate threshold has been reported in patients with gout compared with controls (3). All these data support the renal tubule as the target for the defect of renal excretion in gouty patients. Renal underexcretion of uric acid is also observed in most patients with psoriasis and hyperuricemia (9), despite the fact that this condition usually is reported as related to overproduction of uric acid.

Data about normal limits of the parameters of renal handling of uric acid are not frequently reported in the literature. Khaeny et al (10) studied renal handling of uric acid in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPCD) and ADPCD relatives. Renal handling of uric acid was related to the extent of renal function impairment. When 106 patients and 112 relatives with normal renal function were considered, no differences in renal handling of uric acid were observed: Cur was 8.4 ± 0.3 ml/minute/1.73 m² and 8.1 ± 0.3 ml/minute/1.73 m² and FEur was $8.2 \pm 0.3\%$ and $7.7 \pm 0.3\%$, very similar to the values obtained in our controls. In the series of Tykarsky (8), controls and patients with essential hypertension, normal Sur, and younger than 60 years showed Cur 10.40 ± 2.32 ml/minute and 10.03 ± 3.00 ml/min and FEur of $9.1 \pm 1.7\%$ and $8.4 \pm 2.4\%$, respectively. Their figures seem to be somewhat higher than ours, but their data were not corrected for body surface. Other series with 72 and 26 controls with normal renal function

(3,11) disclosed Cl_{ur} of 7.8 ± 3.6 ml/minute/1.73 m² and 6.4 ± 1.3 ml/minute/1.73 m², respectively, and FE_{ur} of 7.87% and $6.4 \pm 1.5\%$ (FE_{ur} has been calculated from data of Cl_{ur} and C_{cr} reported in this series). In the later series, the figures for Cl_{ur} and FE_{ur} are somewhat lower than those observed in our controls. However, only 26 controls were studied and their age was paired to gouty patients, the mean being 61 years; older than our patients and controls.

In the present series, we have used all the methods that have been reported to be useful to evaluate renal handling of uric acid, such as 24hU_{ur}, Cl_{ur} , FE_{ur}, EurGF, and U_{ur}/U_{cr} ratio (2-4,7,8,12-15). All these parameters have been observed to be lower in patients with gout than in controls, supporting that the predominant mechanism for hyperuricemia is renal underexcretion of uric acid. Interestingly, Cl_{ur} and FE_{ur} did not change after allopurinol therapy, differing from previous reports. This fact indicates that some parameters of renal handling of uric acid do not change with different FL_{ur}. In the study of Garcia Puig et al (7), tubular secretion of uric acid was impaired at any filtered load of uric acid. An apparent reduction of Cl_{ur} was observed; however, it must be considered that their data are not paired. Furthermore, the baseline number of gouty patients (56) was twice the number of the patients in whom final renal handling of uric acid was reported (30), so some bias may have been inferred.

When patients with urinary uric acid output >700 mg/day were considered, lower Cl_{ur} and FE_{ur} were also observed in gouty patients than in controls. The observation of higher figures of EurGF and U_{ur}/U_{cr} at baseline in patients than in controls may be interpreted at first sight as signs of overproduction of uric acid in patients with gout (12). Nevertheless, it should be remembered first that neither of these 2 parameters take into account serum uric acid levels, thus omitting the effect of the FL_{ur}, and second, that these parameters are influenced by the uric acid FL_{ur} (13). Because patients had an almost 2-fold filtered load compared with controls at baseline, you might expect that if they were real overproducers of uric acid with normal renal handling of uric acid, the excretion of uric acid in these patients would be much higher than that observed. In fact, reducing serum uric acid levels with allopurinol and achieving similar filtered loads of uric acid, both EurGF and U_{ur}/U_{cr} showed a decrease and were lower in patients than in controls.

The reduction of clearance of creatinine has been shown to increase EurGF (13) and it may falsely indicate that some patients with low renal function are actually overproducers of uric acid (14). Data from series studying EurGF (12,15) show that patients with serum creatinine up to 1.5 mg/dl were included, and probably showed reduction of renal function. In the present series, renal function was not evaluated with plasmatic creatinine levels, but

with clearance of creatinine. To be included in the study, all patients and controls had normal renal function, so bias due to renal function impairment was avoided.

In conclusion, renal underexcretion of uric acid is present in most patients with gout, including patients with apparent overexcretion of uric acid.

ACKNOWLEDGMENT

The authors acknowledge the contribution of Dr. Peter Simkin's work to the knowledge of renal handling of uric acid, and especially to the applicability of midmorning spot urine samples in clinical practice.

REFERENCES

1. Gutman AB, Yü TF. Renal function in gout: with a commentary on the renal regulation of urate excretion, and the role of kidney in the pathogenesis of gout. *Am J Med* 1957;23:600-22.
2. Puig JG, Mateos FA, Jimenez ML, Ramos TH. Renal excretion of hypoxanthine and xanthine in primary gout. *Am J Med* 1988;85:533-7.
3. Nishida Y, Ito K. Decreased renal phosphate threshold in patients with gout. *Nephron* 1992;62:142-4.
4. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-51.
5. Messerli PH, Frohlich ED, Drelinski GR, Suarez DH, Arsitumano GG. Serum uric acid in hypertension: an indicator of vascular renal involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-21.
6. 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.
7. Garcia Puig J, Mateos Anton F, Lopez Jimenez M, Conthe Gutierrez P. Renal handling of uric acid in gout: impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels. *Metabolism* 1986;35:1147-53.
8. Tykarsky A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron* 1991;59:364-8.
9. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000;6:6-9.
10. Kheeny WD, Tangel DJ, Johnson AM, Kimberling WJ, Schrier RW, Gabow PA. Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. *Am J Med* 1990;89:49-52.
11. Miranda-Carus E, Mateos FA, Sanz AG, Herrero E, Ramos T, Puig JG. Purine metabolism in patients with gout: the role of lead. *Nephron* 1997;75:327-35.
12. Simkin PA, Hoover PL, Paxson CS, Wilson WF. Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmorning serum and urine samples. *Ann Intern Med* 1979;91:44-7.
13. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero A, Ruiz-Lucea E, Alonso-Ruiz A. Analysis of the methods for classifying gout according to renal excretion of uric acid. *Rev Esp Reumatol* 1998;25:335-9.
14. Wortmann RL, Fox IH. Limited value of uric acid to creatinine ratios in estimating uric acid excretion. *Ann Intern Med* 1980;93:822-5.
15. Simkin PA. Uric acid excretion in patients with gout [letter]. *Arthritis Rheum* 1979;22:98-9.

ESTUDIO 2

Eficacia a largo plazo del tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con trasplante renal

Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients.

Fernando Perez-Ruiz, Pablo Gomez-Ullate, Juan Jose Amenabar, Sofía Zarraga, Marcelo Calabozo, Ana María Herrero-Beites A, Joan Miquel Nolla.

Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 603-606.

Factor de impacto 2,84

ISI citation= 5.

Original Article

Long-term efficacy of hyperuricaemia treatment in renal transplant patients

Fernando Perez-Ruiz¹, Pablo Gomez-Ullate¹, Juan J. Amenabar¹, Sofia Zarraga¹, Marcelo Calabozo¹, Ana M. Herrero-Beites² and Joan M. Nolla³

¹Hospital de Cruces, Rheumatology Section and Nephrology Division, Baracaldo, País Vasco, ²Hospital de Gortiz, Rehabilitation Division, Gortiz, País Vasco and ³Hospital Bellvitge, Rheumatology Division, Hospitalet, Barcelona, Spain

Abstract

Background. Although hyperuricaemia and gout are frequently found in renal transplant recipients, little has been published on the efficacy of urate-lowering therapy (ULT) in this patient population. We therefore examine the effects of allopurinol and benziodarone therapy in a cohort of renal transplant patients.

Methods. We reviewed files from a cohort of 1328 patients that received renal transplantation. The selection criteria included: functioning allograft, hyperuricaemia for >12 months or gout, ULT lasting at least 1 year and at least two control measurements after the onset of ULT. Patients on azathioprine were treated with benziodarone to avoid azathioprine–allopurinol interactions.

Results. Two-hundred and seventy-nine patients fulfilled the criteria for review. They were treated with 289 courses of ULT: 100 with allopurinol (mean dose: 376 mg/day/dl/min of creatinine clearance) and 189 with benziodarone (mean dose: 73 mg/day). The mean follow-up was 38 months. Both drugs were effective for the control of hyperuricaemia, but benziodarone caused greater reductions in serum uric acid levels, especially when used at mean doses of >75 mg/day. Severe side effects were uncommon, in both the allopurinol and benziodarone groups.

Conclusions. Both allopurinol and benziodarone were effective for the control of hyperuricaemia in renal transplantation. Benziodarone at doses >75 mg/day was more effective than allopurinol in reducing serum uric acid levels and also reduced the risk of azathioprine–allopurinol interactions.

Keywords: allopurinol; benziodarone; hyperuricaemia; renal transplant patients; serum uric acid; urate-lowering therapy

Correspondence and offprint requests to: Dr F. Perez-Ruiz, Hospital de Cruces, Rheumatology Section, Baracaldo, País Vasco, Spain. Email: fperez@bcru.osakidetza.net

Introduction

Hyperuricaemia and gout are frequently observed in renal transplant recipients [1–5]. Contributive factors to the development of hyperuricaemia include decreases in glomerular filtration rate and, especially, cyclosporin A (CSA) and diuretic therapies [3,4].

It is not clear whether hyperuricaemia itself or drug effects cause vascular events and reduced renal function in both transplant and non-transplant patients [6,7]. Urate-lowering therapy (ULT) in renal transplant patients may cause more adverse side effects than in the general population. For instance, renal function impairment may reduce the efficacy of probenecid or sulphinyprazole [1] and concomitant azathioprine (AZA) therapy with allopurinol may increase the risk of developing severe bone marrow toxicity, despite the reductions in AZA dosage [8]. In addition, there is very little evidence on the efficacy of ULT in renal transplant patients and the few existing series include small numbers of patients and short follow-up periods [9–12]. We report herein the effects of ULT with allopurinol and benziodarone in a large cohort of renal transplant patients.

Subjects and methods

We reviewed files from a cohort of 1328 renal transplantation from 1979 to December 1998. These patients had been systematically treated with ULT after hyperuricaemia was observed during follow-up examinations. Patients on AZA therapy were given benziodarone in order to avoid allopurinol–AZA related toxicity.

The patients in the present study fulfilled the following criteria: functioning renal allograft—creatinine clearance (Cr_{cl}) >20 ml/min/1.73 m²—at the time of the review, persistent hyperuricaemia lasting at least 12 months before ULT was initiated, except for patients with gout previous to transplantation or patients who developed gout in the first year after transplantation and ULT that lasted at least

12 months with at least two control measurements to evaluate efficacy.

We evaluated general characteristics of the patients, including age at transplantation, gender, diuretic prescription, immunosuppressive regimen, history of gout before transplantation, time from transplantation to the onset of hyperuricaemia or gout, urate-lowering drugs prescribed, mean doses of ULT during each year and during the entire follow-up period, doses corrected for Ccr (when allopurinol was prescribed), time of follow-up, number of analyses during follow-up, side effects attributed to ULT and withdrawal rate of ULT.

The blood and urine data were collected at baseline, during follow-up at 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42 and 48 months and once every year thereafter. The baseline was designated the last analysis prior to the beginning of ULT. We measured serum uric acid (Sur) and creatinine (Scr) levels as well as urinary uric acid and creatinine in 24 h urine samples. Creatinine clearance and uric acid clearance (Cur) were calculated using standard formula and normalized for a body surface of 1.73 m². The fractional excretion of uric acid (FEur) was calculated as Cur/Ccr and was expressed as percentage.

Statistical analysis was performed using the EPI-INFO-2000 statistical package from the Centre for Disease Control, Atlanta, GA, USA. Data are expressed as means \pm SD. Comparisons of continuous variables between groups were made using ANOVA. Analysis of paired variables (outcome at each control period during follow-up compared with baseline values) was made with paired *t*-tests. Comparisons between qualitative variables were made with chi-squared tests. *P*-values > 0.05 are expressed as non-significant (NS).

Results

From 1979 to 1998, 1328 renal transplantation procedures had been performed at our centre. From these procedures, 279 patients fulfilled the inclusion criteria

and this patient group had been prescribed 289 courses of ULT: 100 with allopurinol and 189 with benzydaronone. The analysis of follow-up after the fifth year was not reported due to a diminishing number of available patients.

The average age at transplantation was 43.7 ± 12.8 years (range: 9–70; median: 44) and 187/279 (67.3%) of the subjects were male. Age and gender were not different in the two ULT groups. Eleven patients (4%) had suffered gouty attacks before renal transplantation and 8 (3.2%) developed gout after transplantation. At the start of ULT, 76/289 (27.3%) patients were on diuretic therapy. Patients receiving immunosuppressive therapy (other than corticosteroids) included: CSA 100 (34.6%), AZA 5 (1.7%), combined CSA plus AZA 142 (49.1%), mycophenolate mofetil plus CSA 39 (13.5%) and tacrolimus 3 (1%). Thus, 281/289 (97.2%) courses of ULT were initiated while on CSA therapy.

Mean follow-up was 38.6 ± 18.4 months (range: 12–96). The mean number of controls registered during follow-up was 6.3 ± 2.8 (range: 2–14). Mean Ccr at the onset of ULT was 60.4 ± 23.7 ml/min/1.73 m², Cur was 3.27 ± 1.20 ml/min/1.73 m² and FEur was $6.17 \pm 2.66\%$. There were no significant differences in these parameters at baseline between patients treated with allopurinol or benzydaronone.

Although reductions in Sur in each control were different from baseline values during the first 2 years, there were no differences in Sur reduction during further follow-up, except when current benzydaronone doses were compared with current benzydaronone doses (Figure 1). Creatinine clearance did not change significantly compared with baseline in any group. Uric acid clearance and FEur were not altered in patients with allopurinol but had a 2–3-fold increase in patients treated with benzydaronone (data not shown). The mean dose of allopurinol during the entire follow-up

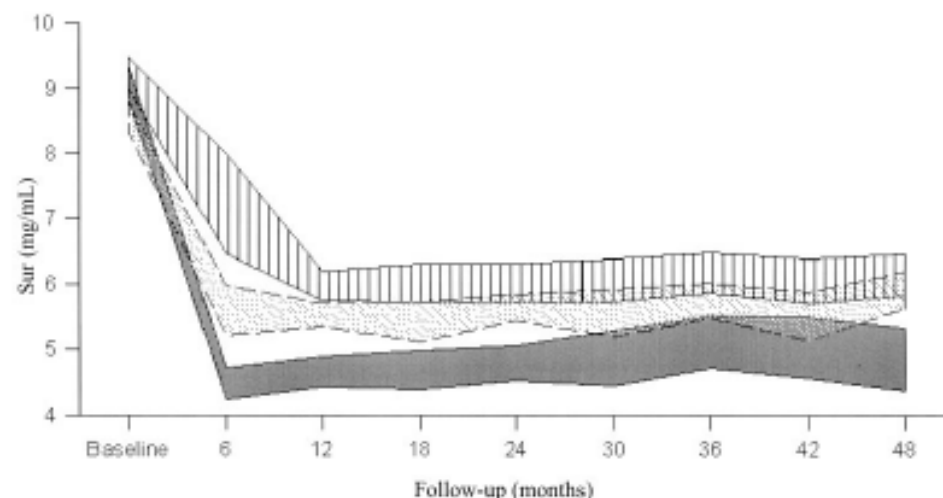


Fig. 1. Reduction of Sur including 95% confidence interval limits in patients on allopurinol (stipped area), benzydaronone at a mean dosage of >75 mg/day (grey area) and benzydaronone at lower doses (dotted area). Patients on benzydaronone >75 mg/day achieved significant ($P < 0.05$) reductions in Sur compared with the other groups during the entire follow-up.

was 185 ± 60 mg/day and was 376 ± 204 mg/day when corrected per dl/min of Ccr. The mean dose of benziodarone during the entire follow-up period was 73 ± 11 mg/day. The dosage of benziodarone significantly decreased during each year of therapy compared with that of the first year whereas the doses of allopurinol, corrected for Ccr, did not change significantly from the first to the fourth years of therapy.

In the allopurinol group, 11 patients were withdrawn because diuretic therapy was stopped and hyperuricaemia was not observed after diuretic discontinuation. In the 89 remaining patients, seven changed to benziodarone due to persistent poor control of hyperuricaemia and three due to severe side effects that included: one pancytopenia, one hepatitis (both patients were taking allopurinol > 600 mg/day/dl/min Ccr) and one patient with unexplained fever that subsided after allopurinol was discontinued. In the benziodarone group, withdrawal occurred because seven patients stopped ULT after diuretic withdrawal. In the 182 remaining patients, two patients suffered hypothyroidism due to the iodine content of benziodarone, four were changed to allopurinol due to lack of efficacy and 11 were stopped due to lack of efficacy but were not changed to allopurinol because they were still receiving AZA therapy. As a result, the withdrawal rates of allopurinol (10/89, 11%) and benziodarone (16/182, 8%) were not different from one another ($P = 0.672$).

Patients treated with benziodarone were analysed according to the mean dose prescribed during the entire follow-up period and in each year of follow-up. Patients that were treated with low doses showed lower baseline Sur levels, higher baseline Ccr and lower frequency of diuretic use than in patients with full benziodarone doses and also lower reduction of Sur compared to baseline than patients on current doses (Figure 1).

Discussion

Although hyperuricaemia is a frequent finding among renal transplant recipients and can occur in $\geq 90\%$ of patients treated with CSA and diuretics [4], gouty attacks are not that frequently observed, occurring in $\leq 12\%$ of patients on CSA [2]. The incidence of gout was low in our series and was less than in previous studies [2,5]. This was probably because patients were treated with ULT prior to the development of gouty symptoms.

There are three principal factors involved in the development of hyperuricaemia in renal transplant recipients: decreases in glomerular filtration and CSA and diuretic therapies. The reduction in glomerular filtration is probably not a major contributor to hyperuricaemia, except in patients with advanced renal insufficiency [1]. Results from some studies indicate that renal-transplant hyperuricaemia is mostly related to a reduction of tubular secretion of uric acid, especially in patients receiving CSA [12]. In our series, 97% of patients receiving ULT due to long-standing

hyperuricaemia were on CSA therapy, either single or combined therapy. Diuretics are also known to contribute to hyperuricaemia in patients receiving CSA [2,4,5]. The course of diuretic therapy in our cohort was similar to that observed by others [2-5].

It remains unclear whether hyperuricaemia itself contributes to adverse vascular events and to the development of renal disease [6]. Recent findings suggest that uric acid levels are independently associated with cardiovascular events and are related to mortality [13] and on long-term transplant survival [14]. Recent experimental evidence supports the view that hyperuricaemia may aggravate chronic CSA nephropathy [7]. The mechanism does not involve uric acid crystal deposition, but appears to utilize activation of the renin-angiotensin system and inhibition of nitric oxide production, producing pathologic features that include arteriolar hyalinosis and tubular injury.

Reductions in Sur levels may be achieved using allopurinol, by reducing endogenous production of uric acid through inhibiting xanthine-oxidase activity or by using uricosuric drugs to enhance renal excretion of uric acid. Uricosuric drug action varies according to renal function, since a minimum load of uric acid must be present for uricosuric drugs to exert their action. Probenecid may be ineffective in patients on cyclosporin and both probenecid and sulphinyprazole are less effective than allopurinol in patients with low glomerular filtration rate [1]. In addition, sulphinyprazole reduces cyclosporin levels [15], placing patients at risk for rejection. Other measures may include changing cyclosporin to tacrolimus or to mycophenolate mofetil, which was recently shown not to interact with allopurinol [16]. Other uricosuric drugs that are available in the European Union, Japan, South Africa and some countries of the Americas, except for the United States, are the benzofurans, such as benziodarone and benzbromarone. They have been shown to be useful for the control of hyperuricaemia both in gouty patients with renal function impairment despite diuretic therapy [17] and in short-term studies with renal transplant patients on CSA [10-13].

In our series, both allopurinol and benziodarone were useful for the control of hyperuricaemia and the rate of side effects was low in both ULT groups. In addition, the side effects were within the known profile of adverse effects for both drugs [18]. However, the rate of side effects may have been biased since only patients with functioning allograft were reviewed. Furthermore, some side effects could have been caused to other therapies and mild side effects may have been overlooked in the patient's files.

Patients treated with benziodarone showed greater reductions in Sur than patients on allopurinol, especially when patients were treated with current benziodarone doses. A reduction in Sur from 35 to 50% was observed following 100 mg/day benziodarone or benzbromarone in renal transplant patients [9-13], with the poorest results observed in patients showing severe renal function impairment [11]. In our series, using

similar doses, both Sur reductions and FEur increases were similar to those reported by others [11,12].

The difference in efficacy between allopurinol and benzbromarone probably may not be due to low allopurinol doses since the mean dose corrected for Cr was > 300 mg/day/dl/min of Cr [19,20]. In addition and when the dosage was similar to that used in primary gout [18], in gouty patients with moderate renal function impairment [17] or in renal transplant patients [10–13], there were clear-cut differences in the reduction of serum urate. This difference in dosage regimen may explain why no differences were observed in Sur reductions between groups after the first 2 years of therapy.

In conclusion, ULT may provide feasible treatment in patients with renal transplantation. Although both allopurinol and benzbromarone are useful for treating hyperuricaemia in renal transplant recipients treated with CSA, full dose benzbromarone seems to perform better than allopurinol.

References

- Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 974–979
- West C, Carpenter BJ, Halaka TR. The incidence of gout in renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 369–371
- Edwardsen VO, Kaiser BA, Polinsky MS, Palmer JA, Quien R, Baluarte HJ. Natural history of hyperuricemia following paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 57–60
- Lin HY, Rocher LL, McQuillan MA, Schmalz S, Palella TD, Fox IH. Cyclosporin induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 1989; 321: 287–292
- Ben Hmida M, Hachicha J, Bahloul Z et al. Cyclosporin-induced hyperuricemia and gout in renal transplants. *Transplant Proc* 1995; 27: 2722–2724
- Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo A. Reappraisal on the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 225–234
- Mazzali M, Kim YG, Suga SI et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporin nephropathy. *Transplantation* 2001; 71: 900–905
- Cummings D, Sekar M, Hall O, Barner N. Myelosuppression associated with azathioprine allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1661–1662
- Flury W, Ruch HR, Montandon A. The treatment of hyperuricemia after kidney transplantation. *J Suisse Med* 1977; 107: 1339–1341
- Imanishi M, Ikegami M, Ishii T et al. Clinical studies on hyperuricemia and gout after transplantation. *Acta Urol Jpn* 1990; 36: 893–896
- Zurher RM, Bock HA, Thiel G. Excellent uricosuric efficacy of benzbromarone in cyclosporin-A-treated renal transplant patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 548–551
- Marce R, Gallego N, Orofino L et al. Impairment of tubular secretion of urate in renal transplant patients on cyclosporin. *Nephron* 1995; 70: 307–313
- Wang JG, Staessen JA, Fagard RH, Birkenhager WH, Gong L, Liu L. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069–1074
- Gerhardt U, Grobe Huttman M, Hohage H. Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant patients. *Clin Transplantation* 1999; 13: 375–379
- Cafrino AL, Gambino A, Toma F et al. Sulfinpyrazone reduces cyclosporin levels; a new drug interaction in heart transplant patients. *J Heart&Lung Transplant* 2000; 19: 1205–1208
- Jacobs F, Mamzer M, Brunel F et al. Safety of the mycophenolate mofetil-allopurinol combination in kidney transplant recipients with gout. *Transplantation* 1997; 64: 1087–1088
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomised, actively controlled study. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 49–55
- Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 545–549
- Emmerson BT, Gordon RB, Cross M, Thomson DB. Plasma oxipurinol concentrations during allopurinol therapy. *Br J Rheumatol* 1987; 26: 445–449
- Day RO, Miners JO, Birkett DJ et al. Allopurinol dosage selection: relationships between dose and plasma oxipurinol concentrations and urinary urate excretion. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 423–428

Received for publication: 3.7.02

Accepted in revised form: 23.9.02

ESTUDIO 3

Influencia del tratamiento hipouricemiante en la velocidad de reducción del tamaño de los tofos en la gota crónica

Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout.

Fernando Perez-Ruiz, Marcelo Calabozo, Ana Ruibal, Ana María Herrero-Beites, Jose Ignacio Pijoan.

Arthritis Rheum 2002; 47 356-360.

Factor de impacto 7,41

ISI citation= 3,

Effect of Urate-Lowering Therapy on the Velocity of Size Reduction of Tophi in Chronic Gout

FERNANDO PEREZ-RUIZ,¹ MARCELO CALABOZO,¹ JOSE I. PIJOAN,¹ ANA M. HERRERO-BETTES,² AND ANA RUIBAL¹

Objective. The optimal serum urate levels necessary for elimination of tissue deposits of monosodium urate in patients with chronic gout is controversial. This observational, prospective study evaluates the relationship between serum urate levels during therapy and the velocity of reduction of tophi in patients with chronic tophaceous gout.

Method. Sixty-three patients with crystal-confirmed tophaceous gout were treated with allopurinol, benzbromarone, or combined therapy to achieve serum uric acid levels less than the threshold for saturation of urate in tissues. The tophi targeted for evaluation during followup were the largest in diameter found during physical examination.

Results. Patients taking benzbromarone alone or combined allopurinol and benzbromarone therapy achieved faster velocity of reduction of tophi than patients taking allopurinol alone. The velocity of tophi reduction was linearly related to the mean serum urate level during therapy. The lower the serum urate levels, the faster the velocity of tophi reduction.

Conclusion. Serum urate levels should be lowered enough to promote dissolution of urate deposits in patients with tophaceous gout. Allopurinol and benzbromarone are equally effective when optimal serum urate levels are achieved during therapy. Combined therapy may be useful in patients who do not show enough reduction in serum urate levels with single-drug therapy.

KEY WORDS. Gout; Gout suppressants; Allopurinol; Benzbromarone; Tophus.

INTRODUCTION

The clinical manifestations of gout, such as acute gouty arthritis, chronic gouty arthropathy, and tophi, develop due to the deposition of monosodium urate crystals in articular, periarticular, and subcutaneous tissue (1,2).

The development of tophaceous, crippling gout can be avoided (3). Urate-lowering therapy (ULT) should be used to initially reduce and finally eliminate tissue deposits in patients with chronic gout. This is especially important in patients with tophi or chronic gouty arthropathy to avoid further progression of crystal deposition-induced tissue damage.

It has been suggested that ULT should be used to reduce serum uric acid levels to less than the threshold for saturation of uric acid in body fluids. Nevertheless, some ex-

perts contend that, to prevent further gouty episodes and to enhance mobilization of urate deposits, serum urate should be lowered to <6.0 mg/dl in patients with chronic gout and <5.0 mg/dl in patients with tophaceous gout (4–6). However, there is no consensus as to the optimal level of serum urate during ULT to reduce deposits in gouty patients (7,8). It is uncertain if there is a relationship between serum uric acid levels during ULT and the velocity of reduction of urate deposition in tissue.

As in other key decisions in gout, an “incredible paucity of evidence-based medicine” has been found to support clinical practice guides (8). Questions for daily clinical practice should include whether the lower serum uric acid level during ULT achieves faster reduction of urate deposits and which is the best ULT schedule to treat chronic tophaceous gout.

PATIENTS AND METHODS

A prospective, observational study was conducted in a gout clinic at a regional reference hospital that serves a population base of 500,000. All included patients had tophaceous gout and were willing to take ULT with long-term followup in our clinic. Diagnosis of gout was confirmed by observation of monosodium urate crystals in synovial fluid samples or material aspirated from tophi under polarizing red-compensated light microscopy.

¹Fernando Perez-Ruiz, MD, Marcelo Calabozo, MD, Jose I. Pijoan, MD, Ana Ruibal, MD: Hospital de Cruces, Pais Vasco, Spain; ²Ana M. Herrero-Bettes, MD: Hospital de Gortiz, Pais Vasco, Spain.

Address correspondence to Fernando Perez-Ruiz, MD, Sección de Reumatología, Hospital de Cruces, Pza Cruces s/n 48903 Baracaldo, Spain. E-mail: fperez@hcr.u.osakidetza.net.

Submitted for publication October 3, 2001; accepted in revised form October 24, 2001.

At the initial physical examination, the number of tophi were recorded as single tophus, up to 4 tophi but with diameter <40 mm, or more than 4 tophi or diameter >40 mm. The largest tophus at examination was considered the target tophus for evaluation during followup. The largest diameter of the target tophus was measured with a caliper calibrated in millimeters. Soft collections at olecranon bursa with urate milk were excluded as target tophi because local inflammation with synovial effusion may contribute to enlargement of the mass. Also, plain radiographs were used to detect the presence of involvement of affected joints suggesting gouty arthropathy. Concomitant diuretic therapy, previous history of renal stones, time from the onset of gouty symptoms, and age at the onset of ULT were also recorded.

Laboratory evaluation was performed prior to ULT at least 2 weeks before baseline, and included complete red and white blood cell counts and serum proteinogram, liver function tests, creatinine clearance, uric acid clearance, and 24-hour urinary uric acid. Serum uric acid and creatinine levels were measured before ULT and at each control visit. Serum and urine uric acid levels were measured using an automatic enzymatic (uricase) colorimetric (4-aminophenazone) test (UA plus, Roche-Modular, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

ULT was prescribed based on clinical grounds. Informed consent was not obtained because prescription was based on daily practice clinical indications at our hospital (9). Allopurinol (100-mg or 300-mg tablets) was prescribed to patients showing normal urinary excretion of uric acid (clearance of uric acid >6 ml/minute); patients with previous history of renal colic; and patients who were taking low doses of allopurinol and preferred to try full allopurinol doses rather than changing to benzbromarone. Maximal doses of allopurinol were corrected for creatinine clearance (10) (100 mg allopurinol per day per each 30 ml/minute of clearance of creatinine), starting at 100 mg/day and increasing to the maximal corrected dosage of 300 mg/day in 2 months, with further elevation of dose when necessary. Dosages of allopurinol \leq 300 mg/day were administered in a single dose, and dosages >300 mg/day were divided in a twice-daily schedule (11).

Benzbromarone (100-mg tablets) was prescribed to patients showing underexcretion of uric acid without a history of renal colic; and patients with previous adverse reactions to allopurinol despite showing normal renal excretion of uric acid. Benzbromarone therapy was started at 50 mg/day and the dosage was increased up to a maximum of 100 mg/day in 2 months, with further elevation of dosage when necessary up to a maximum dose of 200 mg/day.

Combined allopurinol and benzbromarone therapy was prescribed to patients with massive tophaceous deposits, severe arthropathy, or patients on previous therapy with full doses of allopurinol who did not achieve a serum urate level of <7.0 mg/dl. Patients were prescribed allopurinol at 300 mg/day because uricosuric drugs enhance oxipurinol renal excretion and because toxicity due to oxipurinol accumulation was less probable (12). After the first 2 months with allopurinol, benzbromarone at 50 mg/day was added.

All but 2 patients were receiving oral colchicine prophylaxis: 1 mg/day if creatinine clearance was >50 ml/minute, and 0.5 mg/day if creatinine clearance was <50 ml/minute. The 2 patients intolerant to colchicine were taking prednisone at 5 mg/day. Prophylaxis was maintained until a 6-month period free of attacks was achieved.

From the first 2-month initial evaluation, followup was then made every 4 months. The size of the target tophus was measured with the same caliper until it completely disappeared. Serum urate level during ULT was considered the average of all serum urate measurements during the entire followup period.

The software EPI-INFO version 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA), was used for statistical analysis.

RESULTS

Seventy patients entered the study. Seven could not complete the study: 4 died, 2 moved to another city, 1 did not desire further followup because he developed terminal renal and hepatic insufficiency due to liver cirrhosis. Sixty-three patients were available for evaluation from 1995 to 2000: 60 males and 3 females. Mean age at onset of ULT was 57.8 ± 12.8 years (range 35–74 years) and the mean time with gouty symptoms was 12.1 ± 8.3 years. Twenty-one patients showed a single tophus, with a mean diameter of 14.5 ± 7.6 mm; 27 patients showed several small tophi, with a mean diameter of the target tophi of 16.0 ± 6.3 mm; and 15 patients showed large or multiple tophi, with a mean diameter of the target tophi of 29.5 ± 11.7 mm. The overall mean diameter of the target tophi was 18.7 ± 10.2 mm (range 5–61 mm).

Radiographic evidence of chronic gouty arthropathy was observed in 11 of 21 (52.4%) patients who showed a single tophus, 19 of 27 (70.4%) patients with several tophi, and 15 of 15 patients with massive tophaceous deposits ($P < 0.01$).

Mean serum urate before ULT was 8.98 ± 1.43 mg/dl (range 6.10–12.9). The only patient with serum urate <7.0 mg/dl showed 3 measurements during the previous 10 years <7.0 mg/dl and suffered from severe tophaceous gout. Twelve patients (19%) were on concomitant diuretic therapy. The mean clearance of creatinine was 89 ± 31 ml/minute and the mean clearance of uric acid was 4.58 ± 1.75 ml/minute. Ten patients (16%) showed a creatinine clearance <60 ml/minute. Fifty-one of 63 (81%) patients had a clearance of uric acid <6 ml/minute and were considered to have renal underexcretion of uric acid.

Allopurinol was prescribed to 24 patients, including 7 patients with normal uric acid clearance and 17 patients with underexcretion of uric acid (4 with a history of renal colic, and 13 patients who had been taking low doses of allopurinol and did not wish to change to uricosuric therapy). Benzbromarone was prescribed to 25 patients, including 1 patient with overexcretion of uric acid and a history of Steven-Johnson syndrome secondary to allopurinol, and 4 patients with massive tophaceous gout who had previous adverse reactions to allopurinol (2 rash and 2 altered liver function tests) who were not prescribed com-

| | Allopurinol n = 24 | Benzbromarone n = 25 | Combined n = 14 |
|--|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| Serum urate at baseline (mg/dl) | 8.78 ± 1.34 | 9.24 ± 1.66 | 8.83 ± 1.11 |
| Mean serum urate during followup (mg/dl) | 5.37 ± 0.79* | 4.22 ± 1.01 | 3.97 ± 0.76 |
| Diameter of target tophus (mm) | 16.2 ± 6.1 | 16.0 ± 9.4 | 27.8 ± 1.21* |
| Time until tophi resolution (months) | 29.1 ± 8.3* | 13.5 ± 5.8 | 19.6 ± 9.09 |
| Velocity of reduction (mm/month) | 0.57 ± 0.18* | 1.21 ± 0.67 | 1.53 ± 0.45 |

* Comparison between groups $P < 0.01$.

bined therapy. Combined allopurinol plus benzbromarone therapy was prescribed to 14 patients, 4 showing overproduction of uric acid and 10 showing underexcretion; 9 patients showed massive tophi, and 5 had severe gouty arthropathy, although they did not show massive tophi. There were no differences in the size of the target tophi in patients taking either allopurinol or benzbromarone in single therapy (data not shown). There were no statistical differences regarding initial serum urate levels, age, or time from onset between groups.

The mean time from onset of ULT to disappearance of the target tophus for the entire series was 20.8 ± 10.2 months (range 6–64 months). It was longer in patients receiving allopurinol alone than in patients receiving benzbromarone or combined therapy, even though this latter group showed the greatest size of tophi (Table 1).

Patients taking allopurinol were given a mean dosage of 320 ± 88 mg/day (range 150–600), and a mean dosage corrected for renal function of 321 ± 74 mg/day per 100 ml/minute of clearance of creatinine. Serum urate levels fell from 8.78 ± 1.34 mg/dl to 5.37 ± 0.79 mg/dl ($P < 0.001$) during followup. The mean velocity of reduction of the target tophus was 0.57 ± 0.18 mm/month.

Patients taking benzbromarone were given a mean dosage of 101 ± 11 mg/day (range 75–150). Serum urate fell from 9.24 ± 1.66 mg/dl to 4.22 ± 1.01 mg/dl ($P < 0.001$). The mean velocity of reduction of the target tophus was 1.21 ± 0.67 mm/month.

Patients taking combined ULT received allopurinol at 300 mg/day (334 ± 112 mg/day per 100 ml/minute of clearance of creatinine) plus 50 mg/day of benzbromarone. These patients achieved a reduction of serum urate from 8.83 ± 1.11 mg/dl to 3.97 ± 0.76 mg/dl during followup ($P < 0.001$). The velocity of reduction of tophi was 1.53 ± 0.45 mm/month.

The mean dosage of allopurinol corrected for creatinine clearance was not different in patients with combined therapy or single allopurinol therapy. Although serum urate was the lowest and velocity of reduction was the fastest in patients taking combined therapy, there were no statistical differences in these patients compared with patients taking uricosuric drugs in single therapy.

Mean serum urate during followup was statistically higher ($P < 0.001$) in patients taking allopurinol than in patients taking benzbromarone or combined therapy; an inverse relationship to that observed with the velocity of reduction of tophi. When mean serum urate during followup was grouped, 5 patients with levels of 6.1–7.0

mg/dl showed a reduction of 0.53 ± 0.59 mm/month, 19 patients with levels of 5.1–6.0 mg/dl achieved a reduction of 0.77 ± 0.41 mm/month, 19 patients with levels of 4.1–5.0 mg/dl had their tophi reduced by 0.99 ± 0.50 mm/month, and 20 patients with mean levels ≤ 4.0 mg/dl showed a velocity of reduction of tophi of 1.52 ± 0.67 mm/month. There was a linear relationship between mean serum urate levels during ULT and the velocity of reduction of tophi: $r = -0.62$, $r^2 = 0.48$ (Figure 1).

There were no differences in the mean reduction of serum urate from baseline in patients taking allopurinol despite showing normal renal excretion or underexcretion of uric acid at baseline (serum uric acid level reduction from baseline of 3.33 ± 1.42 versus 3.34 ± 1.29 mg/dl, respectively; $P = 0.86$).

Twenty one (33%) patients had gouty episodes during ULT. The mean number of attacks per patient was 0.43: 0.41 for the allopurinol group, 0.36 for the benzbromarone group, and 0.57 for the combined therapy ($P = 0.664$).

DISCUSSION

Gout is a disease caused by the deposition of monosodium urate crystals in orderly arrays in tissues. This kind of crystallization suggests slow epitaxial formation, which is the way animals form crystalline structures, rather than acute formation (2). Tophaceous gout is characterized by the presence of subcutaneous and periarticular nodules formed by monosodium urate accumulation. Tophaceous gout was reported to develop at 5-year followup in 30% of gouty patients who were not treated with ULT (13).

There is no clear consensus whether ULT should be prescribed to all patients with acute gouty arthritis, but it is clear that ULT should be prescribed to all patients with chronic gouty arthritis or tophi (7,8,14,15). Few studies have assessed the effect of ULT on the progression or reduction of tophaceous deposits. In the 1950s, before allopurinol became available for clinical use, Yü and Gutman (16) reported that up to 70% of patients who were treated with uricosuric drugs for more than 2 years showed reduction of tophaceous deposits. Soon afterward, Goldfarb and Smyth (17) reported the results with allopurinol-uricosuric therapy. Eight patients were treated with up to 800 mg/day of allopurinol, with a mean reduction from 8.6 to 6.0 mg/dl; despite this, 5 of the 8 showed serum urate levels >6.0 mg/dl. When sulfapyrazone was added, a further reduction of serum urate to 4.7 mg/dl was ob-

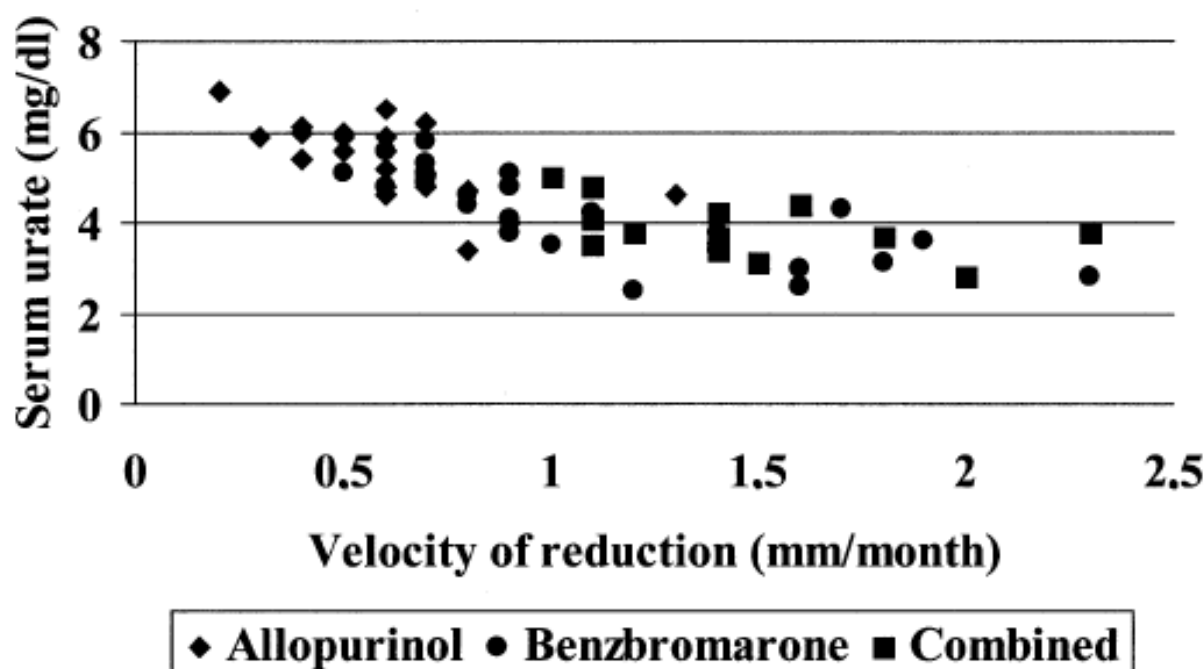


Figure 1. Mean serum urate levels versus velocity of reduction of tophi. There is a linear relationship between the 2 parameters ($r = -0.62$, $r^2 = 0.48$; $P < 0.05$).

served, and all patients showed serum urate levels <6.0 mg/dl. The "most impressive finding . . . was the dramatic shrinkage of some of the large tophi." The authors suggested that combined ULT could be considered for patients with extensive urate deposition and poor response to single therapy (17). More recently, McCarthy et al (18) reported a series of patients taking ULT for more than 10 years. Fourteen of 39 patients showed tophi. There was a relationship between serum urate levels during ULT and the clinical outcome of tophi: 7 of 14 patients showed improvement in the size of tophi, their mean serum urate during ULT was 6.2 mg/dl, whereas 7 of 14 patients showed an increased number of tophi, their mean serum urate level being 8.2 mg/dl. Three of 14 showed mean serum urate levels of <6.0 mg/dl. Only 1 of 14 patients cleared of tophi; his mean serum urate level during ULT was 3.4 mg/dl. The results of these 2 later studies suggest that serum urate levels should be maintained at <6.0 mg/dl, and that the lower the serum urate level during ULT, the faster the reduction of tophaceous deposits. Unfortunately, data about the size and extension of the tophi and the velocity of reduction of deposits are not available from these studies.

In the present series, all patients were cleared from tophi, as serum urate levels were maintained under the threshold for saturation of uric acid in body fluids during followup; that is, 7.0 mg/dl at pH 7.4 and 37°C (19). Patients treated with benzbromarone showed a faster reduction of tophaceous deposits than patients taking allopurinol, somehow doubling the velocity of reduction achieved with allopurinol therapy alone. This difference must be related to the difference of reduction of serum urate during

ULT with either therapy: patients taking allopurinol showed a reduction of 1.63 mg/dl under the theoretical threshold for urate saturation, and patients taking benzbromarone showed a reduction of 2.78 mg/dl under 7.0 mg/dl. Benzbromarone has been shown in several studies to induce a striking reduction of serum urate levels, from 4–5 mg/dl from baseline (20–24). It is important to highlight that both the reduction of serum urate and the velocity of reduction of tophi was not statistically different in patients treated with allopurinol, despite the presence of either normal or reduced renal excretion of uric acid. So, allopurinol could be a good therapeutic choice for any patient with gout if proper serum urate levels are achieved during therapy (4,5).

Patients treated with combined allopurinol–benzbromarone therapy showed the fastest reduction of tophi, although there were not statistically significant differences in mean serum urate levels and velocity of reduction of tophi compared with patients treated with benzbromarone alone. Several mechanisms may explain this absence of clear-cut differences. In patients with gout, the body urate pool has been observed to be related to the presence and extent of tophi (25). Thus, patients in the combined therapy group probably would have the highest urate pool and therefore the highest urate offer during ULT. Alternatively, there may be pharmacokinetic interactions reducing the efficacy of combined allopurinol–benzbromarone therapy. First, patients on single allopurinol therapy received similar dosages of allopurinol, even corrected for creatinine clearance, as patients on combined therapy. Second, they received lower benzbromarone dosages than patients taking benzbromarone alone. Finally, uricosuric drugs may

enhance renal excretion of oxypurinol, the active metabolite of allopurinol, thus reducing the efficacy of allopurinol (12).

The gold-standard method for evaluating the reduction of the body pool of uric acid is measuring the pool of urate with ^{14}C radioactive uric acid (25–29). Several studies estimated the body uric acid pool in the 1950s and 1960s. Interestingly in one of them (26), determination of the body uric acid pool was also made in one patient after allopurinol therapy. The patient achieved a serum urate level of <4 mg/dl during therapy and the body uric acid pool was normal in a 2-year period. Determination of the body uric acid pool is so complex and expensive that it cannot be made in daily practice. Until another method becomes feasible in clinical practice, clinical studies based on measurement of the size of tophi, such as the present one, may highlight the importance of reducing serum urate levels as much as possible. Serum urate reduction is, of course, limited by the efficacy and safety guidelines for clinical management of the dosages of urate-lowering drugs.

Our results strongly suggest that the lower the serum urate level achieved during ULT, the faster the reduction in tophaceous deposits. Allopurinol may be useful for any gouty patient if proper serum urate is achieved during therapy. Benzbromarone is very useful in reducing serum urate levels and urate deposits at standard dosages, despite moderate reduction of renal function. Combined therapy may be useful in patients who do not achieve optimal serum urate levels during single-drug ULT, but adds nothing to single benzbromarone therapy when indicated. There is much more to the therapy of hyperuricemia than simply prescribing 300 mg/day of allopurinol (30). How much? As much as necessary to obtain low serum urate levels (4).

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank Dr. Naomi Schlesinger (Newark, NJ) for her review and kind criticism. We also thank Dr. Alonso-Ruiz (Chief, Rheumatology Section) and Dr. Jesus Moran (Chief, Investigation Unit) for their support.

REFERENCES

1. Yü TF. Milestones in the treatment of gout. *Am J Med* 1974; 56:876–85.
2. Pascual E, Ordoñez S. Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggest epitaxial formation (letter). *Ann Rheum Dis* 1998;57:255.
3. Schumacher HR Jr. Osteoarthritis and crystal deposition diseases. *Curr Op Rheumatol* 1998;10:244–5.
4. Simkin PA. Management of gout. *Ann Intern Med* 1979;90: 812–6.
5. Brumerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334:445–51.
6. Schumacher HR Jr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med* 1996;100 Suppl A:46S–52S.
7. Pawlotsky Y. Treatment of gout. *Rheum Europe* 1996;25: 142–4.
8. Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? *Curr Opin Rheumatol* 1999;11:441–5.
9. Perez-Ruiz F, Calabozo Raluy M, Alonso-Ruiz A. Treatment of chronic gout: a new approach to an ancient disease. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:21–5.
10. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984;76:47–56.
11. Rodnan GP, Robin JA, Tolchin SF, Elion GB. Allopurinol and gouty hyperuricemia: efficacy of a single daily dose. *JAMA* 1975;231:1143–7.
12. Yezamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Suda M, Higashino K. Effects of pyrazinamide, probenecid, and benzbromarone on renal excretion of oxypurinol. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:631–3.
13. Gutman AB. Treatment of primary gout: the present status. *Arthritis Rheum* 1965;8:911–20.
14. Pam AG. Should patients with interval gout be treated with urate lowering drugs? *J Rheumatol* 1995;22:1621–3.
15. Boci-Ferrez M. An evidence based appraisal of the management of nontophaceous interval gout. *J Rheumatol* 1995;22: 618–20.
16. Yü TF, Gutman AB. Mobilization of gouty tophi by protected use of uricosuric agents. *Am J Med* 1951;11:765–9.
17. Goldfarb E, Smyth CJ. Effects of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, and sulfipyrazone upon the urinary and serum urate concentrations in eight patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheum* 1966;9:414–23.
18. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veun JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum* 1991;34: 1489–94.
19. Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD. Studies on the crystallization in relation to gout. *Ann Rheum Dis* 1983;42 Suppl:12–5.
20. Jain AK, Ryan JR, McMahon G, Noveck RJ. Effect of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid. *Arthritis Rheum* 1974;17:149–57.
21. Yü TF. Pharmacokinetic and clinical studies of a new uricosuric agent: benzbromarone. *J Rheumatol* 1975;3:305–12.
22. Sorensen LB, Levinson DJ. Clinical evaluation of benzbromarone: a new uricosuric agent. *Arthritis Rheum* 1976;19: 183–90.
23. Schepers GW. Benzbromarone therapy in hyperuricemia: comparison with allopurinol and probenecid. *J Int Med Res* 1981;9:511–5.
24. Bluestone R, Klinenberg J. Benzbromarone as a long-term uricosuric agent. *Adv Exp Med Biol* 1980;122A:383–6.
25. Sorensen LB. The pathogenesis of gout. *Arch Intern Med* 1962;109:55–66.
26. Scott JT, Holloway VP, Glass HI, Arnot RN. Studies of uric acid pool size and turnover rate. *Ann Rheum Dis* 1969;28: 366–72.
27. Simkin PA. Isolation and quantification of serum uric acid by absorption chromatography. *Clin Chem* 1970;16:191–4.
28. Simkin PA. Uric acid metabolism in Cebus monkey. *Am J Physiol* 1971;221:1005–9.
29. Bianchi R, Vitali C, Clecio A, Pilo A, Riente L, Mariani G. Uric acid metabolism in normal subjects and in gouty patients by chromatographic measurement of ^{14}C -uric acid in plasma and urine. *Metabolism* 1979;28:1105–13.
30. Simkin PA. The treatment of hyperuricemia: allopurinol and beyond. *J Clin Rheumatol* 1999;5:45–6.

ESTUDIO 4

La corrección de las dosis de alopurinol debieran basarse en el aclaramiento de la creatinina y no en sus valores plasmáticos. Otra aproximación a la toxicidad del alopurinol .

Correction of allopurinol dosing should be based on creatinine clearance, but not plasma creatinine levels. Another insight to allopurinol related toxicity.

Fernando Perez-Ruiz , Iñaki Hernando Ruiz , IramaVillar Gomez, Joan Miquel Nolla Sole.

J Clin Rheumatol 2005; 11: 129-133.

Factor de impacto 0,28

Correction of Allopurinol Dosing Should Be Based on Clearance of Creatinine, but Not Plasma Creatinine Levels *Another Insight to Allopurinol-Related Toxicity*

Fernando Perez-Ruiz, MD,* Iñaki Hernando, MD,* Irama Villar, MD,* and Joan M. Nolla, MD, PhD†

Background: Dosing of allopurinol should be corrected depending on renal function, but corrections based on either plasma creatinine (Pcr) or creatinine clearance (CrCl) have been suggested to be minimal standards of care.

Methods: Data from a cohort database of 484 gouty patients were used to calculate estimated allopurinol doses using CrCl and estimation of the clearance of creatinine using the equation of Cockcroft and Gault (CrCl-CG) if, as a hypothesis, a dosage of 300 mg/d would be prescribed in any patient with Pcr <2.0 mg/dL. Also, allopurinol-related toxicity previous to rheumatologic consultation, during previous allopurinol therapy, and the relationship between both and estimated allopurinol doses were reviewed.

Results: The cutoff point of plasma creatinine <2 showed 13% sensitivity and 100% specificity to detect CrCl <50 mL/min. Correlation and agreement between CrCl and CrCl-CG were good, as was the correlation between corrected doses using CrCl and CrCl-CG. One third of patients with Pcr 1.0–1.5 mg/dL and 90% of those with Pcr 1.5–2.0 mg/dL would receive estimated doses over 400 mg/dL/d CrCl. Also, 10% and 34% would receive estimated doses over 600 mg/dL/d CrCl, respectively. Allopurinol-related toxicity previous to consultation (11%) was associated with estimated doses over 400 mg/dL/d CrCl and severe toxicity with estimated doses over 600 mg/dL/d CrCl. When patients were given doses corrected on CrCl, few side effects were observed during follow up (6.7%), and the only severe one was associated with corrected dose over 600 mg/d.

Conclusions: Dosage adjustment of allopurinol should be based on clearance of creatinine or estimation of glomerular filtration using the Cockcroft-Gault equation. Pcr is insensitive enough to detect renal function impairment so that patients may be placed at risk for overdosing side effects. Corrected doses over 600 mg/dL/d CrCl may be associated with increased risk of severe toxicity.

From the *Rheumatology Section, Hospital de Cruces, Vizcaya, Spain; and the †Rheumatology División, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain. Reprints: Fernando Perez-Ruiz, MD, Sección de Reumatología, Hospital de Cruces, Pza Cruces sn. 48903 Barco, Vizcaya, Spain. E-mail: fperez@bcm.osakidetza.net.

Copyright © 2005 by Lippincott Williams & Wilkins
ISSN: 1076-1608/05/1103-0129
DOI: 10.1097/01.rhu.0000164822.98163.22

Key Words: allopurinol, gout suppressants, kidney failure

(*J Clin Rheumatol* 2005;11: 129–133)

Urate-lowering therapy in gout is currently based on allopurinol therapy.¹ Although not all authors have found allopurinol toxicity to be related to impaired renal function,² the plasma levels of oxypurinol have been found to be inversely correlated with glomerular filtration rate,^{3,4} along with allopurinol-related toxicity, which has been found to be related to renal function impairment.⁵ Therefore, experts in this field recommend that allopurinol doses should be adjusted based on glomerular filtration rate^{1,4–6} or caution recommended in the escalation of dosing.²

Recently, standards for care of patients with gout⁷ include dose reduction of allopurinol and contraindication for nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) in patients with plasma creatinine (Pcr) over 2.0 mg/dL or clearance of creatinine (CrCl) under 50 mL/min. Although Pcr is a highly specific marker of renal dysfunction, it is insensitive for mild to moderate renal insufficiency.^{8,9} Therefore, a cutoff point of Pcr 2.0 mg/dL could induce allopurinol overdosing.

This study looks at the hypothetical scenario if prescribing allopurinol was based on Pcr compared with estimated allopurinol dosing basing on CrCl and the usefulness of estimating CrCl using the Cockcroft-Gault equation (CrCl-CG).

PATIENTS AND METHODS

Data were obtained from a cohort of gouty patients who were followed prospectively. Inclusion criteria consisted of the availability of clearance of creatinine calculated using 24-hour urine samples in the absence of concomitant NSAID therapy for at least the previous 2 weeks before analysis and anthropometrics necessary to estimate CrCl using the equation developed by Cockcroft and Gault.¹⁰ CrCl and CrCl-CG were both normalized for a body surface of 1.73 m².

Allopurinol estimated doses depending on CrCl (D300) and CrCl-CG (D300CG) were calculated as if any patient with Pcr <2.0 mg/dL would be prescribed 300 mg/d allopurinol so that $D300 = 300 \cdot 100 / \text{CrCl mL/min}$, and $D300CG = 300 \cdot 100 / \text{CrCl-CG}$, such corrected doses being shown as mg/dL/d of glomerular filtration. Patients were grouped on the basis of an upper limit dose for allopurinol of 400 mg/dL/d CrCl,¹¹ the mean effective maintenance (DDD) for patients with normal renal function. If done so, a patient with CrCl 150 mL/min would be prescribed to take up to 600 mg/d, with 100 mL/min 400 mg/d, with 50 mL/min 200 mg/d, and so on. The cutoff point for clinically significant renal function impairment was also considered to be 50 mL/min/1.73m².⁷

Also, allopurinol-related side effects previous to rheumatologic consultation were reviewed. Side effects were categorized as mild (no inpatient care, minor or no concomitant therapy given) or severe (inpatient care, clinically significant organ involvement). Most mild side effects had been self-referred by the patient or observed by the referring physician, whereas all the severe side effects were ascertained from the patient's file chart. Corrected allopurinol doses before and after rheumatologic care were calculated with baseline CrCl for patients on previous therapy with allopurinol or maximal dose ever prescribed and CrCl at that moment for patients on follow up for allopurinol therapy.

Statistical analysis was made with the SPSS 12.0 statistical package.

RESULTS

Four hundred eighty-four patients met the criteria for analysis. If the Pcr level cutoff point was to be considered 2.0 mg/dL, 10 of 10 patients with Pcr >2.0 mg/dL showed CrCl <50 mL/min, and 67 of 474 patients with Pcr <2.0 mg/dL showed CrCl <50 mL/min. Therefore, the sensitivity and the specificity of the cutoff value for Pcr 2.0 mg/dL to detect CrCl <50 mL/min/1.73m² were 13% and 100%, respectively.

There was a significant statistical correlation ($r = 0.67$; $r^2 = 0.45$) between Pcr and D300 (Fig. 1). All patients with Pcr over 2 mg/dL would be on corrected doses over 400 mg/dL/d CrCl, but it was frequently observed that such high doses would be prescribed to patients with Pcr under 2.0 mg/dL (upper left quadrant in Fig. 1). There was no significant linear correlation between Pcr and CrCl. The plot showing a distribution that best fit a logarithmic function is shown in Figure 2.

The 474 patients with Pcr under 2.0 mg/dL were evaluated with their data distributed into 3 groups depending on Pcr levels: from 0.6 to 0.99 mg/dL, from 1.0 to 1.49 mg/dL, and from 1.5 to 1.99 mg/dL (Table 1). These groups were categorized by their CrCl based on 24-hour CrCl. In the first group, the mean CrCl was 100 mL/min, with 10 of 184 (5%) showing CrCl <50 mL/min; in the second group, the

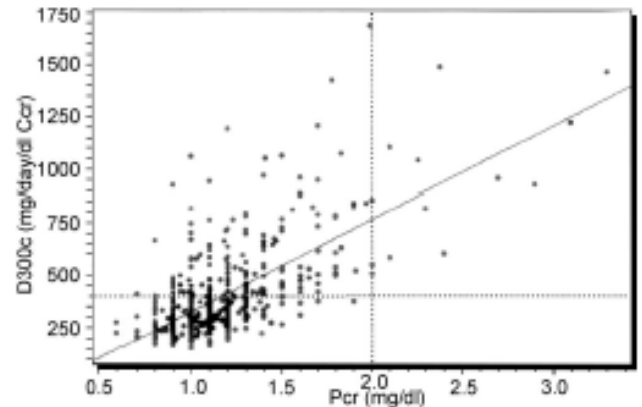


FIGURE 1. Correlation between Pcr and D300c. Note that all patients with Pcr >2.0 mg/dL show D300c over 400 mg/dL/d CrCl, but also that a considerable number of patients with Pcr <2.0 mg/dL would be over such corrected doses (upper left quadrant).

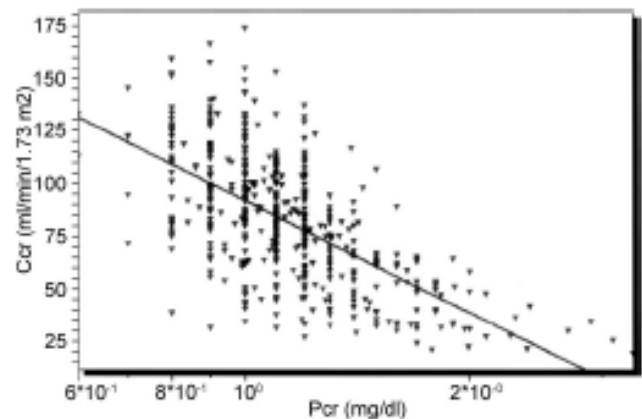


FIGURE 2. Regression line between Pcr and CrCl best fit with a logarithmic function.

mean CrCl was 76 mL/min with 35 of 246 (14%) showing CrCl <50 mL/min; and in the third group, 22 of 44 (50%) of the patients showing CrCl <50 mL/min, with a mean CrCl 47 mL/min.

Results of Pcr compared with the corrected doses of allopurinol are found in Table 2. In the group with Pcr 1–1.49 mg/dL would have been prescribed >400 mg/dL/d CrCl in 36% and >600 mg/dL/d CrCl in 10%; in the group with Pcr 1.5–1.99, allopurinol would have been prescribed >400 mg/dL/d CrCl in 91% and >600 mg/dL/d CrCl in 40%.

The correlation between CrCl and CrCl-CG was good ($r = 0.69$; $r^2 = 0.47$). Observed agreement between CrCl and CrCl-CG to classify patients by glomerular filtration under or equal and 50 mL/min was 88%, kappa being 0.53. Also, correlation between corrected doses by CrCl (D300c) and

TABLE 1. Renal Function and Renal Function Impairment (CrCl <50 mL/min) Distribution Depending on Pcr Levels in Patients Showing Pcr <2.0 mg/dL

| Pcr (mg/dL) | CrCl \geq 50 mL/min | CrCl <50 mL/min | CrCl (means/median) | Total |
|-----------------|-----------------------|-----------------|---------------------|-------|
| 0.5–0.99 (n/%) | 174/94.6 | 10/5.4 | 100 \pm 28/100 | 184 |
| 1.0–1.49 (n/%) | 211/85.8 | 35/14.2 | 76 \pm 23/76 | 246 |
| 1.49–1.99 (n/%) | 22/50.0 | 22/50.0 | 47 \pm 15/60 | 44 |
| Total (n/%) | 407/85.9 | 67/14.1 | 83 \pm 29/83 | 474 |

CrCl indicates creatinine clearance; Pcr, plasma creatinine.

TABLE 2. Estimated Corrected Doses (mg/dL/d CrCl) of Allopurinol if Allopurinol 300 mg/d Was Prescribed (D300c) to Patients With Pcr <2.0 mg/dL and Percentage of Patients With Doses Over 400 mg/dL/d CrCl

| Pcr (mg/dL) | D300 (mg/dL/d CrCl) | | Patients >400 mg/dL/d CrCl n (%) | Patient >600 mg/dL/d CrCl n (%) | n |
|-------------|---------------------|------------|----------------------------------|---------------------------------|-----|
| | D300 Median | D300 Range | | | |
| 1.0–1.49 | 348 | 168–1194 | 88 (36) | 27 (10) | 246 |
| 1.49–1.99 | 608 | 310–1686 | 40 (91) | 18 (40) | 44 |
| All | 325 | 154–1686 | 152 (32) | 45 (9) | 474 |

CrCl indicates creatinine clearance; Pcr, plasma creatinine.

CrCl-CG (D300CG) was good ($r = 0.82$; $r^2 = 0.67$), with agreement for corrected doses equal and over or under 400 mg/dL CrCl was 79%, kappa being 0.54.

In 170 of 484 patients (35%), allopurinol was tried previous to rheumatologic consultation. Eleven percent (19 of 170) had a history of previous allopurinol-related side effects. Patients with any previous allopurinol-related side effect had been prescribed higher corrected doses than patients without previous intolerance (mean dose 280 ± 155 mg/dL/d CrCl versus 560 ± 250 mg/dL/d CrCl, $P = 0.001$). Those patients with a history of severe previous side effects (9 patients: 1 hypersensitivity syndrome, 2 epidermolysis syndrome, 1 pancytopenia, 1 lung infiltrates with eosinophilia, 1 small wall necrosing vasculitis, 3 diffuse urticaria, fever, and eosinophilia) showed higher corrected dose than patients with mild toxicity (815 ± 254 mg/dL/d CrCl versus 349 ± 137 mg/dL/d CrCl). Corrected doses >400 mg/dL/d CrCl were associated with any previous side effect (odds ratio OR, 6.57; 95% confidence interval CI, 2.92–16.09), whereas corrected doses >600 mg/dL/d CrCl was associated with severe previous side effects (OR, 3.42; 95% CI, 1.23–9.56).

After rheumatologic consultation, 252 patients were treated with allopurinol in single therapy (mean time on therapy 32 ± 16 months, mean corrected dose being 338 ± 119 mg/dL/d CrCl, range 126–1542 mg/dL CrCl), and 17 (6.7%) showed any allopurinol-related side effect: 7 mild

rash, 1 mild anemia and neutropenia, 6 liver increased transaminases over $2 \times$ UNL, and 1 allopurinol hypersensitivity syndrome. Patients with or without side effects did not differ in mean corrected doses. Only 46 of 225 (20%) had received doses >400 mg/dL/d CrCl at any time during follow up, and only 3 of 225 (1.3%) had received doses >600 mg/dL/d CrCl at any time during follow up, all of them as a result of changes from that prescribed at gout clinic. The only severe side effect—hypersensitivity syndrome—occurred in a patient with severe renal function impairment, whose prescription was changed from 100 mg/d benzbromarone to 300 mg/d allopurinol as a result of benzbromarone restrictions, with a corrected dose of 1542 mg/dL/d CrCl.

DISCUSSION

Recently, an expert panel agreed that minimal standards for gout care included prescribing initial doses of allopurinol under 300 mg/d dose and avoiding NSAIDs in gouty patients with clinically significant renal function impairment. This renal dysfunction was defined as plasma creatinine over 2.0 mg/dL or clearance of creatinine under 50 mL/min.⁷ Because calculation of CrCl using 24-hour urine samples may be cumbersome in clinical practice, most clinicians would select Pcr levels as the cutoff value to correct allopurinol or NSAIDs in everyday clinical practice.

Plasma oxypurinol levels are related to both allopurinol dose and renal function.^{3,4} In addition, allopurinol pharmacokinetics differ in young patients from that observed in older patients, despite apparent normal renal function.⁶ Although Vazquez-Mellado et al² have recently found no correlation between allopurinol-related toxicity and renal function in a retrospective study, the authors yet recommended close follow up when high corrected doses were prescribed. Indeed, most authors still reference Hande's⁵ recommendation to correct allopurinol doses depending on renal function, especially if patients are also on diuretics.¹²

Serum creatinine is not sensitive enough to detect mild to moderate decrease of glomerular filtration rate.⁸ Indeed, in a study of patients with chronic kidney disease and Pcr under 1.5 mg/dL, CrCl estimation by the Cockcroft-Gault equation performed the best,⁹ and the authors suggested that this might be the "most prudent strategy for the assessment of renal function" in patients with normal Pcr levels. In another study of patients over 80 years with Pcr under 1 mg/dL, dosing errors when prescribing drugs were observed in one third of the cases when renal function was assessed with CrCl-CG.¹⁶ For example, preoperative renal dysfunction is an important risk factor in patients with cardiac surgery, and it has recently been reported that the risk of adverse events after cardiac surgery had a stronger correlation with CrCl-CG than with Pcr.¹⁷

Estimation of renal function impairment with a nonsensitive measurement of Pcr cutoff value of 2.0 mg/dL has been suggested not only for allopurinol therapy, but also for NSAID contraindication.⁷ Furthermore, such corrections for considering a minimal standard of care was suggested just when at least 50% of reduction of renal function was present. However, individuals with chronic renal disease may show apparently "normal renal function" as defined by the normal Pcr range. In this study, it was shown that 87% of patients with CrCl <50 mL/min were not detected with a Pcr cutoff value of 2.0 mg/dL.

Patients with renal function impairment are "particularly susceptible" to NSAID-related renal toxicity.¹⁸ In the older patient, renal function impairment not detected by Pcr levels seems to be especially frequent.^{13,19} In these older patients with nonapparent renal function impairment—defined as "normal" plasma creatinine levels—concomitant NSAIDs, angiotensin-converting enzyme inhibitors,²⁰ and even minidose aspirin²¹ may show a further deleterious effect on renal function.

In this study, plasma creatinine value cutoff of 2.0 mg/dL was not sensitive enough to detect significant renal function impairment in patients with gout. We showed that based only on Pcr, patients with gout with Pcr >1.5 mg/dL received higher doses of allopurinol than when doses were corrected using CrCl. Corrected doses of allopurinol by CrCl correlated well with corrected doses by CrCl estimated by the

Cockcroft-Gault equation, thus making it unnecessary to collect 24-hour urine samples to estimate CrCl. Until the urate-lowering drugs (such as febuxostat or Y-700) whose pharmacokinetic profiles are not dependent on renal function,^{13–15} become available, cautious monitoring would be advisable in those patients who may be given high corrected doses of allopurinol.

Our study, regarding therapy previous to consultation, was retrospectively collected and may suffer from selection bias, but previous published series^{2,5} were also retrospectively collected. Our data suggest that previous toxicity was increased in patients with high corrected doses, especially those with corrected doses over 600 mg/dL/d CrCl, which were associated with severe side effects. Even considering the worst scenario during follow up, few patients were at any time on high doses during rheumatologic follow up with closer dose correction.

Correction of allopurinol doses should be based preferably on clearance of creatinine or estimation of CrCl by the Cockcroft-Gault equation. Underlying, nonapparent renal function impairment should also be taken into account with NSAIDs or colchicine dosing^{22–25} in patients with gout to avoid toxicity. Correction of doses by CrCl or estimated CrCl is preferable to that of empiric reduction of doses only if renal function is halved, because special monitoring should be made in patients in whom high-corrected allopurinol doses would be prescribed.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Nancy Joseph-Ridge (Chicago, Illinois) and Dr. Ricardo Muñiz (Nephrology Division, Hospital de Cruces, Spain) for their review of the manuscript and kind suggestions.

REFERENCES

1. Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2002; 14:281–286.
2. Vazquez-Mellado J, Momles EM, Pacheco-Tena C, et al. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:981–983.
3. Emmerson BT, Gordon RB, Thomson DB. Plasma oxypurinol concentrations during allopurinol therapy. *Br J Rheumatol*. 1987;26: 445–449.
4. Stamp L, Gow P, Sharples K, et al. The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland. *Aust NZ J Med*. 2000;30: 567–572.
5. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76:47–56.
6. Tumheim K, Krivanek P, Oberbauer R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:501–509.
7. Mikuls TR, McLean CH, Oliveri J, et al. Quality of indicators for gout management. *Arthritis Rheum*. 2004;50:937–943.
8. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*. 1985;28:830–838.
9. Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E. Predictive performance of renal

The X International Meeting of Southern Cone
 Viña del Mar, Chile
 October 5–8, 2005
Contact: Sociedad Chilena de Reumatología
 Web site: www.sochire.cl
 E-mail: sochire@entelchile.net

- function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2140–2144.
10. Cockcroft DW, Gault HM. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
 11. WHO Collaboratory Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification. Including Defined Daily Doses (DDDs) for Plain Substances.* Oslo: World Health Organization; 1993.
 12. Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, et al. Effect of furosemide on renal excretion of oxypurinol and purine bases. *Metabolism.* 2001;50:241–245.
 13. Swan S, Kosravan R, Mayer MD, et al. Effect of renal impairment on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of febuxostat (TMX-67), a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Arthritis Rheum.* 2003;48:S529.
 14. Mayer M, Kosravan R, Vernillet L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005;12:22–34.
 15. Fukunari A, Okamoto K, Nishino T, et al. Y-700: a potent xanthine oxidoreductase inhibitor with hepatic excretion. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;311:519–528.
 16. Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT. Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci.* 2001;322:133–136.
 17. Wang F, Dupuis JY, Nathan H, et al. An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery. *Chest.* 2003;124:1852–1862.
 18. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett BA, et al. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the scientific advisory board of the National Kidney Foundation from Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:162–165.
 19. Duncan L, Heathcote J, Djurjev O, et al. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1042–1046.
 20. Adhyanan V, Asghar M, Olke A, et al. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med.* 2001;94:657–658.
 21. Caspi D, Lubart E, Graff E, et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43:103–108.
 22. Swarup A, Sachdeva N, Schumacher HR. Dosing of antirheumatic drugs in renal disease and dialysis. *J Clin Rheumatol.* 2004;10:190–204.
 23. Perez-Ruiz F, Gonzalez-Mielgo FJ, Herrero-Beites AM. Optimization of the treatment of acute gout. *BioDrugs.* 2000;13:415–423.
 24. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1988 update. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28:48–59.
 25. Wallace SL, Singer JZ, Duncan GJ, et al. Renal function predicts colchicine toxicity: guidelines for the prophylactic use of colchicine in gout. *J Rheumatol.* 1991;18:264–269.

International League of Associations for Rheumatology (ILAR) Congress
 Tunis, Tunisia
 September 18–24, 2005
Contact: Congress Secretariat
 Web site: www.ilar.org
 E-mail: webmaster@ilar.org



DISCUSIÓN

La mayoría de los métodos empleados para clasificar la gota se han basado en el cálculo de parámetros que estiman la excreción renal de ácido úrico (Simkin PA 2001), a excepción de la determinación de uridina en plasma (Yamamoto T 1997). Por lo tanto, la clasificación fisiopatológica de la gota se establece a partir de un sistema de exclusión dicotómico: a) pacientes con hipoexcreción renal de ácido úrico y b) pacientes con hiperproducción de ácido úrico. La mayor parte de los pacientes con hiperproducción de ácido úrico no presentan una alteración definida del metabolismo de las purinas. Por ello, no se ha observado correlación entre los índices de excreción renal de ácido úrico y la presencia de alteraciones enzimáticas específicas, como la deficiencia de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (Wortmann RL 1980). Los resultados observados al comparar distintos métodos, por otra parte, son discordantes (Simkin PA 1981, Moriwaki Y 2001, Yamamoto T 2002).

La comparación entre métodos se ha realizado habitualmente tomando la uricurua como patrón oro. El problema radica en cómo ha sido evaluado este patrón oro. Curiosamente, para estimar el rango normal de la uricurua se ha considerado la excreción de urato en individuos normales, es decir, que no presentaban hiperuricemia, sino concentraciones normales de urato en plasma (Wortmann RL 1980, Moriwaki Y 2001). No obstante, la reducción de la uricemia mediante el tratamiento con alopurinol, tanto en pacientes con litiasis por ácido úrico (Kramer HM 2002) como en pacientes con gota se asocia a una reducción de la uricurua (Yü TF 1967b, Moe OW 2004). Esta reducción de la uricurua se debe no a una disminución de la capacidad de excreción, sino a la de la carga de soluto filtrada en el glomérulo, producto de la concentración de AU en plasma por la tasa del filtrado glomerular. Por ello, en el primer estudio se intentó abordar la adecuación de las cifras límite para clasificar a los pacientes según la uricurua, comparando una serie prospectiva de

100 pacientes con gota con función renal normal con 72 sujetos controles sanos consecutivos valorados por especialistas en nefrología, todos varones y con edad media y aclaramiento de creatinina no diferentes estadísticamente.

Los parámetros que presentaban los controles, referentes a aclaramiento o excreción fraccionada de ácido úrico, eran comparables a los de otras series de individuos controles con función renal normal publicadas en la literatura y de similar edad (Khaeny WD 1990, Tykarsky A 1991). Los pacientes con gota en periodo de hiperuricemia presentaban un aclaramiento menor, pero una uricuria similar a la de los controles sanos. La diferencia fundamental radicaba en que cifras de uricuria comparables se obtenían en ambos grupos con una carga de urato filtrada en el glomérulo menor, siendo casi un 50% menos en los controles que en los pacientes (Tabla 4). Es más, el aclaramiento se mantenía estable tras el tratamiento prolongado con alopurinol, lo que apoyaría la hipótesis de que existe un componente genético que determina la capacidad de excreción renal (Emmerson BT 1992), siempre que no exista enfermedad renal concomitante. Este hallazgo, concordante con los resultados que obtuvimos en un estudio preliminar en que analizábamos los diferentes métodos para clasificar a los pacientes con gota en función de la excreción renal de ácido úrico (Perez Ruiz F 1998a), indicaba que, a largo plazo, la media del aclaramiento de ácido úrico no variaba significativamente, mientras que las medias de la uricuria y la excreción de ácido úrico por volumen de filtrado glomerular descendían durante el tratamiento con alopurinol, al reducirse la carga filtrada como consecuencia de la reducción de la uricemia.

Tabla 4. Características generales de los pacientes y de los parámetros de manejo renal del ácido úrico en situación basal y tras tratamiento con alopurinol.

| | Controles (C) N= 72 | Gota basal N= 100 | Gota basal N= 58 | Gota y alopurinol N= 58 |
|---|------------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|
| Edad (años) | 50,0 ± 12.6 | 51,4 ± 10.4 | 50,4 ± 10.7 | 50,4 ± 10.7 |
| AclCr (ml/min/1.73m ²) | 111 ± 18 | 109 ± 18 | 107 ± 19 | 105 ± 22 |
| Urato en plasma (mg/dl) | 5,01 ± 0.85 | 8,92 ± 1,2* | 8,84 ± 1,19* | 5,49 ± 0,75# |
| Carga filtrada (mg/min/1.73m ²) | 5,58 ± 1.22 | 9,73 ± 2,02* | 7,75 ± 0.43* | 5,78 ± 1,52# |
| Uricuria (mg/día/1.73m ²) | 594 ± 143 | 628 ± 154 | 673 ± 144* | 424 ± 118*# |
| Acl Ur (ml/min/1.73m ²) | 8,31 ± 1,85 | 4,96 ± 1,30* | 5,35 ± 1,25* | 5,36 ± 1,28* |
| Excr Fracc Ur (%) | 7,57 ± 1.85 | 4,59 ± 1,19* | 4,98 ± 1,19* | 5,52 ± 1,41* |
| I. de Simkin (mg/dl/1.73m ²) | 0,38 ± 0,10 | 0,40 ± 0,09 | 0,43 ± 0,09 | 0,28 ± 0,08*# |

*p < 0.05 en comparación con los controles; # p< 0.05 comparación de medias pareadas (niveles iniciales con niveles durante el tratamiento).

Posteriormente analizamos los 25 pacientes con una uricuria superior a 700 mg/día/1,73 m², que podrían ser considerados hiperproductores endógenos de ácido úrico. Su aclaramiento de AU en situación de hiperuricemia era menor que el de los controles sanos. Tras el tratamiento con alopurinol y consiguiendo una carga filtrada de AU similar a la que mostraron los controles sanos la media del aclaramiento de AU se mantenía estadísticamente similar y persistentemente inferior en los pacientes que en los controles (Tabla 5). Esto sugiere que incluso en los pacientes con aparente hiperproducción, basada esta clasificación como tales en una uricuria elevada, se apreciaba una hipoexcreción relativa de AU. Los resultados eran concordantes con un diseño experimental en que se demostraba que la disminución primaria de la secreción tubular de ácido úrico era independiente de la carga filtrada incluso en situaciones extremas de uricemia (Puig JG 1988).

Tabla 5. Manejo renal del ácido úrico en controles y pacientes con uricuria basal elevada (mayor de 700 mg/día/1.73m²) antes y después del tratamiento con alopurinol.

| | Controles N= 72 | Gota basal N=25 | Gota y alopurinol N= 25 | P |
|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Ccr (ml/min/1.73m²) | 111 ± 18 | 113 ± 20* | 111 ± 22** | *NS ;**NS |
| Sur (mg/dl) | 5,01 ± 0,85 | 8,87 ± 1.06* | 5,52 ± 0,50** | *<0,001; **NS |
| Flur (mg/min/1.73m²) | 5,58 ± 1,22 | 8,03 ± 1,80* | 6,03 ± 1,36** | *<0,001; **NS |
| Cur (ml/min/1.73m²) | 8,31 ± 1,85 | 6,39 ± 0,96* | 6,37 ± 1,03** | *<0,001;**< 0,001 |
| FEur (%) | 7,57 ± 1,85 | 5,77 ± 1,03* | 5,92 ± 1,37 | *<0,001;**<0,001 |
| EurFG (mg/dl/1.73m²) | 0,38 ± 0,10 | 0,50 ± 0,06* | 0,32 ± 0,08* | *<0,001;** NS |

* controles frente a basal; ** basal frente a tratamiento.

Nuestros resultados contradicen, aparentemente, la opinión apoyada aún por algunos expertos acerca de que el aclaramiento de ácido úrico se reduce al caer la uricemia y por extensión la carga filtrada (Wortmann RL 2002). Sin embargo, este autor basa su afirmación en los datos compilados de tres estudios de tratamiento a corto plazo con alopurinol, en los que se estima la excreción de ácido úrico en miligramos por minuto, es decir una uricuria minutada. Por ello, no estiman el aclaramiento de ácido úrico, sino una excreción neta por unidad de tiempo similar a la uricuria y que, como esta, se reducirá con una menor carga filtrada de AU. Por otra parte, los estudios que incluían datos sobre el aclaramiento de ácido úrico a largo plazo indicaban que las medias del aclaramiento de ácido úrico no variaban significativamente durante el tratamiento con alopurinol (Rundles RW 1966). La ausencia de cambios significativos en el aclaramiento del ácido úrico en rangos de uricemia no extremos permitiría el empleo del aclaramiento como método de clasificación

de la gota en aquellos pacientes en tratamiento con fármacos, como el alopurinol, sin acción farmacodinámica en los mecanismos tubulares que regulan la excreción urinaria del ácido úrico.

Más recientemente, se ha comentado que la ausencia de cambios en el aclaramiento del ácido úrico, comunicados en nuestro estudio, indican que los transportadores de urato a niveles del túbulo proximal de la nefrona podrían ser inducibles (Simkin PA 2003), siendo dependiente su actividad en función de los niveles de urato en plasma - de la carga filtrada en el glomérulo - y autorregulándose en situaciones de uricemia estable a largo plazo, frente a un posible desajuste inicial con la rápida reducción de la uricemia, si bien esta hipótesis ha de ser probada por futuras investigaciones. Asimismo, a la vista de los resultados publicados por nosotros, sugiere que el estándar para uricuria debiera modificarse. Por ello se ha sugerido que no se debe hablar, en sentido estricto, de hipoexcreción renal de ácido úrico, sino más bien de excreción renal inadecuada (para la carga filtrada) de ácido úrico (Simkin PA 2003).

Los benzofuranos con efecto uricosúrico, como la benzbromarona y la benziodarona, se han prescrito en la Unión Europea y en Japón desde los años 60 con la finalidad de corregir la hiperuricemia en pacientes con gota (Heel RC 1977, Farber H 1980). La eficacia de estos fármacos se había reconocido incluso en los Estados Unidos (Jain AK 1974, Sorensen LB 1976, Yü TF 1976, Bluestone R 1980), donde finalmente no se comercializaron. Esto supuso que los autores norteamericanos se referían genéricamente en las publicaciones a los fármacos uricosúricos, extrapolando las indicaciones y la eficacia de probenecid y la sulfinpirazona a todos los fármacos uricosúricos.

En dos estudios previos en pacientes con gota, ya habíamos apuntado que la benzbromarona, con las dosis habitualmente empleadas en la práctica clínica,

presentaba una eficacia superior al alopurinol tanto en pacientes con función renal normal (Perez-Ruiz F 1998b) como en pacientes con insuficiencia renal crónica (Perez-Ruiz F 1999).

El trasplante renal y el trasplante cardiaco pueden considerarse un paradigma de hiperuricemia secundaria multifactorial, ya que reúnen frecuentemente insuficiencia renal y tratamiento concomitante con diuréticos y ciclosporina A (Lin HY 1989, Burack DA 1992, Ben Hmida M 1995, Clive DM 2000). Nuestros trabajos previos ponían de manifiesto que la benzbromarona era eficaz en pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso a pesar del tratamiento concomitante con diuréticos (Perez-Ruiz F 1999), de forma similar a lo que se observaba en estudios abiertos, no comparativos, que incluían series cortas de pacientes con trasplante renal (Flury W 1977, Imanishi M 1990, Zürcher RM 1994, Marcen R 1995). Por ello, el estudio del resultado del tratamiento hipouricemiante en este grupo de pacientes supondría una piedra de toque para evaluar la eficacia de la benzbromarona en el control de la hiperuricemia secundaria a la disminución de la excreción renal de ácido úrico.

El Hospital de Cruces posee una gran cohorte de seguimiento prospectivo de pacientes con trasplante renal. La presencia de hiperuricemia persistente en estos pacientes se ha considerado como un factor de riesgo vascular a corregir mediante tratamiento hipouricemiante durante el seguimiento evolutivo, aunque esta actitud es aún objeto de debate (Johnson RJ 1999, Clive D 2000, Mazzali M 2001, Vazquez-Mellado J 2004). La probabilidad de interacción entre el alopurinol y la azatioprina, incluso a pesar de la reducción de la dosis de esta última, con toxicidad grave (Cummings D 1996), llevó a prescribir de forma sistemática benziodarona desde la década de los 70 a aquellos pacientes en tratamiento inmunosupresor con azatioprina, a fin de reducir el riesgo de toxicidad por su combinación con el alopurinol. Por ello, se disponía de datos

prospectivos de una gran cohorte de pacientes con trasplante renal sometidos a tratamiento hipouricemiante. En el protocolo de tratamiento de la hiperuricemia en el seguimiento del trasplante renal, los pacientes con hiperuricemia y en tratamiento con azatioprina habían sido tratados con benzydaron, mientras que se prescribía alopurinol al resto de los pacientes con hiperuricemia.

Se recogieron los datos de los pacientes que habían recibido tratamiento hipouricemiante durante al menos 12 meses, disponiéndose de información de 100 pacientes tratados con alopurinol y de 189 con benzydaron, durante un tiempo medio de seguimiento de más de tres años. Esto suponía triplicar el seguimiento máximo descrito en la literatura y sextuplicar el número de pacientes de la serie más amplia de tratamiento con benzofuranos uricosúricos en pacientes con trasplante renal, aumentando considerablemente la potencia del estudio para obtener resultados aplicables a la práctica clínica. Se observó una franca superioridad del benzofurano sobre el alopurinol, a pesar de que el 97% de los pacientes recibían tratamiento con ciclosporina A y el 27% diuréticos de asa, fármacos que comprometen severamente la excreción renal de ácido úrico. Los resultados obtenidos con benzydaron en esta gran cohorte de tratamiento eran comparables a los comunicados con benzbromarona o benzydaron en publicaciones previas (Flury W 1977, Imanishi M 1990, Zürcher RM 1994, Marcen R 1995). Resultaba interesante observar que el tratamiento con diuréticos de asa no influía de forma determinante en el resultado del tratamiento con benzydaron. Similar eficacia se había descrito en pacientes tratados con benzbromarona que recibían tratamiento concomitante con hidroclortiazida (Maly J 1990). Las diferencias entre la reducción de ácido úrico observada con alopurinol y benzydaron se perdía en los pacientes con mayor seguimiento evolutivo. Para valorar la causa de esta aparente pérdida de eficacia a largo plazo en la rama de tratamiento con

benziodarona, se analizaron los resultados estratificando a los pacientes según las dosis recibidas, observándose que las dosis de benziodarona se iban reduciendo progresivamente durante el seguimiento, para alcanzar la mínima dosis eficaz, mientras que las de alopurinol se mantenían durante el seguimiento evolutivo (Figura 1). En la literatura existía una evidencia de la posible superioridad de los uricosúricos benzofuranos frente al alopurinol en gota primaria (Scheppers GW 1981, Perez Ruiz F 1998a, Hanvivadhanakul P 2002) e incluso en un ensayo aleatorizado en gota secundaria (Perez-Ruiz F 1999). El estudio de esta cohorte, con el amplio número de casos estudiados y con un tiempo medio de seguimiento prolongado nos permitía confirmar de forma definitiva los resultados de estudios previos.

Figura 4.

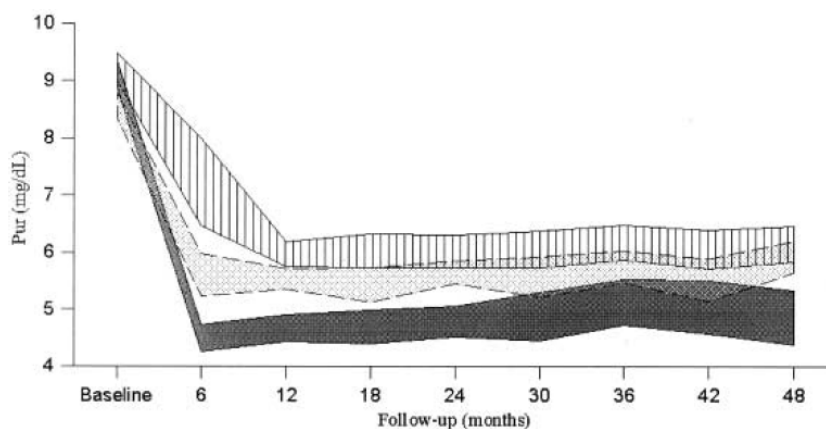


Figura 4. Reducción de la uricemia durante el tratamiento dependiendo de las dosis de fármacos hipouricemiantes. Las áreas expresan los valores entre los intervalos de confianza al 95%. Área rayada: pacientes en tratamiento con alopurinol; área punteada, pacientes con dosis medias inferiores a 75 mg/día de benziodarona; área sombreada, pacientes con dosis medias iguales o superiores a 75 mg/día de benziodarona.

Solo los pacientes que recibían dosis bajas – menores de 75 mg/día – de benzydaronona presentaban una reducción de la uricemia similar a dosis corregidas de alopurinol entre 300 y 400 mg/día/dl de aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, los resultados obtenidos permitían afirmar que, tanto a corto plazo como a largo plazo, la benzydaronona, en dosis estándar, resultaba más eficaz que el alopurinol en el control de la uricemia y que su efecto se mantenía a largo plazo. Este estudio ha permitido afianzar la indicación de tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con trasplante renal con ineficacia o intolerancia al alopurinol, aceptada recientemente por la Agencia Española del Medicamento (AEM 2004).

Otro hallazgo observado en esta cohorte de seguimiento, que concordaba con los resultados descritos en el primer estudio, fue la ausencia de cambios a largo plazo en el aclaramiento de ácido úrico en los pacientes que fueron tratados con alopurinol, ya que la función renal de los enfermos estudiados se había mantenido relativamente constante durante el periodo de seguimiento, al seleccionarse para el estudio los pacientes que no entraron en insuficiencia renal terminal.

Uno de los parámetros más discutidos entre los objetivos del tratamiento hipouricemiante en la gota ha sido establecer el dintel por debajo del cual se consigue la disolución de los cristales de urato monosódico en condiciones de práctica clínica. Distintos expertos definen diferentes niveles de uricemia a conseguir durante el tratamiento, variando entre 7 mg/dl, es decir, el límite máximo de la solubilidad de urato (Pawlotsky 1996) y 6 mg/dl (Schumacher HR 1996) o inferior en pacientes con gota tofácea o artropatía gotosa crónica (Simkin PA 1979b). No existía ningún estudio que evaluara la relación existente entre los niveles de uricemia obtenidos durante el tratamiento y la reducción de los depósitos de urato, aunque sí datos que indicaban que todo lo contrario, es

decir, un un deficiente control de la uricemia, se asociaba a un empeoramiento tanto clínico como radiológico (McCarthy GM 1991).

Mediante un estudio de seguimiento longitudinal, nos propusimos evaluar si los distintos niveles de uricemia conseguidos durante el tratamiento se relacionaban con la velocidad de reducción de los tofos subcutáneos. Para ello se realizó un seguimiento prospectivo únicamente de pacientes con gota tofácea. En cada paciente se señaló un tofo objetivo de seguimiento, que se midió mediante un calibrador al inicio del tratamiento hipouricemiante y cuyo tamaño se monitorizó durante el seguimiento evolutivo hasta su completa desaparición. Se excluyeron los tofos de bolsas sinoviales periarticulares para evitar un posible sesgo por la presencia de derrame en dichas bolsas. La medida de desenlace principal del estudio fue la velocidad de reducción del tofo objetivo de seguimiento, que se definió como el diámetro máximo del mismo entre el tiempo requerido para su completa desaparición.

Se analizaron los resultados de 63 pacientes en los que se observó una completa desaparición del tofo seleccionado en los cinco años que duró el estudio. Los pacientes en tratamiento con benzbromarona o tratamiento combinado con alopurinol y benzbromarona presentaron un nivel de uricemia significativa y marcadamente menor durante el seguimiento que los pacientes tratados con alopurinol. Esto permitió disponer de un amplio rango de niveles de uricemia media durante el seguimiento, entre 2,3 y 6,5 mg/dl (Tabla 6). Se observó que los pacientes en monoterapia con benzbromarona, con niveles más bajos de uricemia que los tratados en monoterapia con alopurinol pero con similar tamaño de tofos, conseguían una desaparición más rápida de los mismos. Aún más, los pacientes asignados a tratamiento combinado, que presentaban las formas clínicas más graves y los tofos más grandes, también conseguían una reducción más rápida de los tofos que los pacientes con alopurinol en

monoterapia, ya que sus niveles medios de uricemia durante el tratamiento eran mucho menores (Tabla 6). Estos resultados tendrían un impacto la práctica clínica, ya que estos hallazgos permitirían indicar una reducción mayor de la uricemia en pacientes con las formas clínicas de gota más graves.

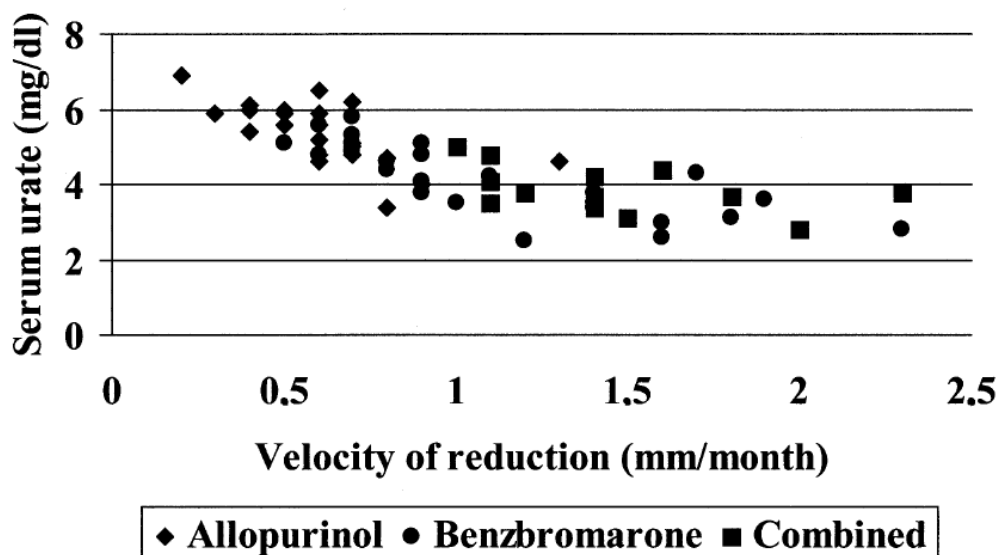
Tabla 6. Niveles de uricemia y velocidad de reducción de tofos por grupo de tratamiento.

| | Alopurinol N=24 | Benzbromarona N= 25 | Combinación N=14 |
|---|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Uricemia con tratamiento (mg/dl) | 5,37±0,79* | 4,22±1,01 | 3,97±0,76 |
| Diámetro del tofo (mm) | 16,2±6,1 | 16,0±9,4 | 27,8±1,21* |
| Tiempo (meses) | 29,1±8,3* | 13,5±5,8 | 19,6±9,1 |
| Velocidad (mm/mes) | 0,57±0,18* | 1,21±0,67 | 1,53±0,45 |

* $p < 0.05$ comparaciones de medias independientes respecto a otros dos grupos.

Además, se constató una correlación estadísticamente significativa e inversa entre los niveles de uricemia durante el tratamiento y la velocidad de reducción de los tofos, si bien en el rango más bajo de uricemia, la línea de regresión mostraba una cierta tendencia a aplanarse (Figura 2). Estos resultados mostraban claramente que la reducción de los depósitos subcutáneos se hallaba en relación inversa a los niveles de uricemia durante el tratamiento. Esta relación no era dependiente del fármaco empleado, sino del nivel de uricemia conseguido con un fármaco determinado. Por ello, se podía concluir que la reducción de los depósitos de ácido úrico no es, de forma primaria, dependiente del fármaco empleado, sino que los diferentes resultados en los niveles de uricemia conseguidos con distintos tratamientos condicionaban la reducción de los tofos.

Figura 5.



Previamente, en la literatura no existían datos contrastados para evaluar si la uricemia se relacionaba con el control clínico. En estudios de cohortes de seguimiento clínico se observaba que entre el 75 y el 80 % de los pacientes reducían el tamaño de los tofos (Yü TF 1974), aunque no se hacía mención expresa a los niveles de uricemia durante el tratamiento ni al tiempo de seguimiento evolutivo. No obstante, existía evidencia indirecta de que los niveles de urato podrían relacionarse con la velocidad de depleción de los depósitos. Así, niveles muy bajos de uricemia conseguían una rápida normalización del depósito corporal de urato mediante la estimación del contenido corporal de urato tras infusión de ácido úrico marcado con carbono 14 (Scott JT 1969). También, la combinación de dos fármacos hipouricemiantes, al añadir sulfipirazona, permitía una mayor reducción de la uricemia que la observada durante el tratamiento con alopurinol en pacientes con gota tofácea grave. Goldfarb y colaboradores comentan, aunque no miden, la “llamativa reducción de los grandes tofos” con una mayor reducción de la uricemia

durante el tratamiento combinado (Goldfarb E 1966). Al contrario, cuando durante el seguimiento evolutivo, los pacientes no controlaban adecuadamente los niveles de uricemia, se observaba una progresión de los tofos en pacientes con mal control de la uricemia. En la serie de McCarthy, en 14 pacientes con gota tofácea que aún seguían sometidos a tratamiento hipouricemiante y evaluados a los 10 años se observó que sólo el 50% normalizó su uricemia durante el seguimiento (McCarthy GM 1991). Estos pacientes presentaban una reducción del tamaño de los tofos y el único paciente libre de tofos había conseguido un excelente control de la uricemia. Al contrario, los pacientes con hiperuricemia persistente sufrieron un aumento del tamaño de los tofos (Tabla 7).

Tabla 7. Uricemia y evolución de los tofos

| | Número (%) | Uricemia (mg/dl) |
|---------------------|-------------------|-------------------------|
| Aumento | 7/14 (50) | 8,2 |
| Reducción | 6/14 (42) | 6,2 |
| Desaparición | 1/14 (7) | 3,4 |

Las diferencias observadas entre la serie de McCarthy y la de Yü o la nuestra presumiblemente se explican porque la primera se basa en dos cortes transversales de pacientes que realizan un seguimiento habitual en atención primaria, mientras que en las restantes el seguimiento se lleva a cabo en unidades especializadas donde los pacientes son evaluados periódicamente. Cabe resaltar que en un estudio publicado con posterioridad al nuestro (Darmawan J 2003) se constataba que los pacientes seguidos prospectivamente en una consulta monográfica por presentar gota grave tenían una elevada

adherencia al tratamiento hipouricemiante - 90% y 80% a 5 y 10 años, respectivamente – consiguiendo de forma mayoritaria un buen control de la uricemia, bien mediante monoterapia con alopurinol, bien con terapia combinada con alopurinol y probenecid. El número de tofos se redujo en un 90% al final del seguimiento y el número de pacientes con tofos se redujo en un 85% respecto a la evaluación inicial. Todo ello indica una sustancial diferencia entre las series estudiadas transversalmente, en que el objetivo del tratamiento hipouricemiante – conseguir niveles de uricemia que permitan la desaturación de los depósitos de urato – no se consigue, y aquellas basadas en seguimiento prospectivo de cohortes de pacientes sometidas a un estricto seguimiento.

Es, por ello, importante fijar, en la terapéutica hipouricemiante, el objetivo de nivel de uricemia a conseguir durante el tratamiento, pudiendo variar a criterio del clínico y dependiendo de la importancia de los depósitos de urato detectados en la evaluación clínica del paciente. Recientemente, en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de nuevos fármacos hipouricemiantes, se están estratificando los resultados conforme a los niveles de uricemia durante el tratamiento, lo que permitiría indicar dosis mayores de fármaco en pacientes con gota tofácea grave a fin de conseguir una mejoría más rápida de las manifestaciones clínicas (Becker MA 2005).

Por último, el control estricto y estructurado del tratamiento podría ser útil no solo para conseguir un adecuado nivel de uricemia durante el tratamiento, sino para adecuar la prescripción de los fármacos a las recomendaciones existentes en la literatura. En este sentido, la corrección de las dosis de alopurinol dependiendo del grado de reducción de la función renal es una recomendación avalada por distintos autores (Hande KR 1984, Wortmann RL 2002, Swarup A 2004). Esta recomendación se basa en que el metabolito activo del alopurinol, el oxipurinol, presenta unos niveles plasmáticos en relación inversa al grado de

filtración glomerular (Emmerson BT 1987, Stamp L 2000) y que los casos descritos de pacientes con toxicidad grave con alopurinol se agrupaban en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si además recibían tratamiento con fármacos diuréticos (Hande KR 1984).

Para ajustar las dosis de alopurinol, una reciente publicación, basada en un método de consenso entre expertos, recomendaba sólo prescribir menos de 300 mg/día de alopurinol en los pacientes con niveles de creatinina en plasma iguales o superiores a 2 mg/dl. A fin de evaluar el impacto que en la práctica clínica supondría esta recomendación, revisamos los datos de nuestra cohorte de seguimiento de 484 pacientes con gota que disponían de pruebas de función renal largas para calcular el aclaramiento de creatinina y datos antropométricos para estimar el aclaramiento de creatinina mediante la ecuación propuesta por Cockcroft y Gault (Cockcroft DW 1976). Calculamos, asimismo, la dosis corregida por decilitro de aclaramiento de creatinina si a todos los pacientes con creatinina en plasma menor de 2 mg/dl se les hubiera prescrito una dosis de 300 mg/día. Por último, comparamos las dosis de alopurinol corregidas por aclaramiento de creatinina que habían tomado los pacientes antes de su primera consulta en la Sección de Reumatología y durante el seguimiento especializado y analizamos su posible relación con los efectos adversos recogidos.

El punto de corte de concentración de creatinina en plasma sugerida por los expertos – 2 mg/dl – mostró una sensibilidad del 13% y una especificidad del 100% para detectar un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. En consecuencia, este punto de corte no detectaría al 87% de los pacientes con función renal baja. La presencia de insuficiencia renal leve a moderada ya había sido descrita en un 20 a 30% de pacientes con cifras de creatinina en plasma inferiores a 1,5 mg/dl (Duncan L 2001, Hu KT 2001, Shemesh O 2002), por lo que

el punto de corte recomendado para la corrección de las dosis de alopurinol, parece, a primera vista, poco apropiado, mientras que el empleo de la estimación del aclaramiento está apoyado por la literatura (Duncan L 2001, Hu KT 2001, Bostom Ag 2002, Wang F 2003). Es más, al estimar la dosis que podría haberse prescrito siguiendo las recomendaciones de los expertos, el 90% de los pacientes con niveles de creatinina entre 1,5 mg/dl y 2 mg/dl habrían recibido dosis corregidas superiores a 400 mg/día/dl y el 40% dosis superiores a 600 mg/día/dl. Sin embargo observamos una buena correlación entre el aclaramiento de creatinina y la estimación del aclaramiento, así como las dosis estimadas mediante ambos métodos, lo que permitiría en la práctica asistencial emplear la estimación del aclaramiento de creatinina en vez del aclaramiento, haciendo innecesaria la recogida de muestras de orina de 24 horas.

De los 484 pacientes estudiados, 170 – el 35% - habían recibido previamente tratamiento con alopurinol y 19 – un 11% - tenían registrado en su historia un efecto adverso atribuible a este fármaco. Las dosis corregidas fueron mayores en pacientes con efectos adverso previos (560 mg/día/dl frente a 280 mg/día/dl) y los 9 pacientes con efectos adversos graves habían recibido dosis corregidas más elevadas que los que habían sufrido efectos adversos leves (815 mg/día/dl frente a 349 mg/día/dl). Las dosis corregidas por encima de 400 mg/día/dl presentaban una razón de exceso de toxicidad grave de 6,57 para cualquier efecto adverso, mientras que para las dosis superiores a 600 mg/día/dl se apreció una razón de exceso de toxicidad grave de 3,42, siendo en ambos casos estadísticamente significativas. Durante el seguimiento reumatológico, en el que las dosis se corrigieron por el aclaramiento de creatinina, sólo 15 de los 225 pacientes que recibieron tratamiento con alopurinol – 6,7% - sufrieron algún efecto adverso, la mitad de ellos alteraciones sin significación clínica en los análisis de control y sólo uno grave, asociado a un error de dispensación.

Hay que considerar que los pacientes con efectos adversos previos no incluían las alteraciones analíticas, por lo que la presencia de efectos adversos clínicos era un 75% inferior durante el seguimiento. Asimismo, la prescripción previa de alopurinol había sido en dosis fijas, mientras que la prescripción en nuestra cohorte se hace de forma progresiva, iniciándose en un tercio de la dosis máxima estimada por función renal, con incrementos mensuales. De tal forma, sólo el 20% de los pacientes habían superado en algún momento del seguimiento dosis superiores a 400 mg/día/dl y sólo el 1% dosis superiores a 600 mg/día/dl.

Aunque la hipersensibilidad al alopurinol se ha relacionado fundamentalmente con la prescripción de dosis estándar en pacientes con insuficiencia renal crónica (Hande KR 1984, Singer JC 1986), las dosis no corregidas de este fármaco no siempre se han asociado a un mayor número de efectos adversos (Vazquez-Mellado J 2001), si bien los estudios se basan en una recogida retrospectiva de datos. En la primera serie prospectiva abierta publicada de tratamiento con alopurinol (Rundles RW 1966), se prescribieron dosis entre 200 y 1.000 mg/día, observándose en 5 de 46 pacientes (11%) reacciones adversas, en 3 de ellos con fiebre, dermatitis exfoliativa y alteraciones de enzimas hepáticas que cedieron tras la administración de glucocorticoides. De hecho, en un 50% de los casos de epidermolisis tóxica y en un 15% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson se recoge la presencia de tratamiento con alopurinol (Yeung CK 2003).

Es interesante que en la última serie publicada sobre toxicidad del alopurinol en pacientes con gota (Vazquez-Mellado J 2001) se prescribió el alopurinol inicialmente a dosis bajas, con incrementos progresivos, de forma similar a las prescripciones realizadas en nuestra consulta. Sin embargo, las dosis corregidas elevadas no se asocian siempre a efectos adversos graves. Por ello, quizá exista

un cierto componente genético de predisposición. Muy recientemente se ha descrito la presencia del alelo HLA-B*5801 en todos los pacientes con epidermolisis asociada a tratamiento con alopurinol, frente al 20% en pacientes que no presentaban intolerancia, si bien no se aportan datos que permitan estimar las dosis corregidas de alopurinol a las que estuvieron expuestos los pacientes (Hung SI 2005). Los mismos autores, sin embargo, también describen que en los casos asociados a carbamacepina, la susceptibilidad parece ligada a otro alelo HLA-B, el B*1502 (Chung WH 2004). Por ello, si bien en distintas poblaciones pueden existir factores de predisposición genética, los datos aportados parecen indicar que las dosis de alopurinol deben corregirse por la función renal o su estimación e incrementarse lentamente, teniendo en cuenta que con dosis elevadas existe un mayor riesgo de toxicidad (Vazquez-Mellado J 2001).

CONCLUSIONES

1.- El aclaramiento renal de ácido úrico es el mejor método para clasificar a los pacientes con gota, ya que no depende de la carga filtrada. Los límites de la normalidad para la uricuria, debieran estimarse al compararlos con sujetos normales en similar situación de carga filtrada.

2.- A las dosis estándar empleadas en la práctica clínica, la benziodarona es superior al alopurinol, en cuanto a la capacidad de reducir la uricemia en pacientes con trasplante renal en tratamiento con ciclosporina A. Con dosis bajas de benziodarona se consigue una eficacia similar a la obtenida con dosis estándar de alopurinol.

3.- Los niveles medios de uricemia durante el tratamiento en pacientes con gota tofácea se correlacionan inversamente con la velocidad de reducción de los tofos subcutáneos. El nivel de uricemia a conseguir durante el tratamiento, por lo tanto, dependerá de la gravedad de la clínica del paciente.

4.- La valoración de los niveles de creatinina carece de sensibilidad para detectar insuficiencia renal en los pacientes con gota. Las correcciones de las dosis de alopurinol deben realizarse con el aclaramiento de creatinina o su estimación. Las dosis corregidas elevadas se asocian a un mayor riesgo de toxicidad durante el tratamiento con alopurinol.

**OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS
CON EL TEMA DE LA TESIS**

Artículos Originales

Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. The efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the therapy of chronic primary gout. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 545-549. ISI cit 23

Perez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Herrero Beites A Ruiz Lucea E, Alonso Ruiz A. Análisis de los métodos para clasificar la gota según la excreción renal de ácido úrico. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 335-339.

Perez-Ruiz F, M.Calabozo Raluy, A. Alonso-Ruiz, E. Ruiz-Lucea, A. Herrero-Beites. Tratamiento con uricosúrico de la gota tofácea crónica. *Rheuma* 1999; 3: 37-39.

Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, García-Erauskin G et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheum* 1999; 5: 49-55. ISI cit 11

Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Pijoan JI. Improvement of renal function after treatment of chronic gout. *Nephron* 2000: 285-289. ISI cit 5

Perez-Ruiz F, Ruibal A, Calabozo M, Herrero-Beites A. Resultado del tratamiento de la gota en el anciano. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 321-324.

F.Perez-Ruiz, M.Calabozo, A.Herrero-Beites, J.Duruelo, A.Ruibal. Utilidad de las muestras de orina espontánea en el tratamiento con uricosúricos. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 57-61.

Perez Ruiz F, Nolla Sole JM. Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate. *J Clin Rheum* 2003; 9: 215-8. ISI cit 3

Capítulos de libros

Perez-Ruiz F. Uricosuric drugs. En Backer D, Edwards LE, Schumacher HR, Wortmann RL, Eds. *Gout, calcium pyrophosphate and hydroxiapatite related diseases*. Grune & Stratton, New York (en prensa).

BIBLIOGRAFÍA

Achtert G, Scherrmann JM, Christen MO (1989). Pharmacokinetics/bioavailability of colchicine in healthy male volunteers. *Eur J Drug Metabol Pharmacokinet*; 14: 317-322.

Agencia Española del Medicamento (2004). Nota informativa: restricción del uso de benzbromarona y suspensión de la comercialización de benziodarona y asociaciones de benzbromarona-alopurinol. Ref 2004/02 10.

Agudelo CA, Schumacher HR Jr, Phelps P. Effect of exercise on urate crystal induced inflammation in canine joints (1972). *Arthritis Rheum*; 5: 609-616.

Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? (1987). The results of the first controlled study in acute gout. *Aust NZ J Med*; 17: 301-304.

Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ (1993). Comparison of triamcinolone acetone with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*; 20: 111-113.

Amer H, Swan A, Dieppe P (2001). The utilization of synovial fluid analysis in the UK. *Rheumatology*; 40: 1060-1063.

Arromdee E, Michet CJ, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Epidemiology of gout: is the incidence rising? (2002). *J Rheumatol*; 29: 2403-2406.

Axelrod D, Preston S (1988). Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum*; 31: 803-805.

Baethge BA, Work J, Landreneau MD, McDonald JC (1993). Tophaceous gout in patients with renal transplants treated with cyclosporine A. *J Rheumatol*; 20: 718-720.

Becker MA (1988). Clinical aspects of monosodium urate monohydrate crystal deposition disease (gout). *Rheum Dis Clin North Am*; 14: 377-393

Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al (2005). Febuxostat, a novel selective inhibitor of xanthine oxidase. A twenty-eight, multicenter, phase II, randomised, double blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum*; 52: 916-923.

Ben Hmida M, Hachicha J, Bahloul Z, Kaddour N, Karrat M, Jarraya F, et al (1995). Cyclosporin-induced hyperuricemia and gout in renal transplants. *Transplant Proc*; 27: 2722-2724.

Ben-Chetrit E, Levy M. (1998). Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum*; 28: 48-59.

Benedict JD, Forsham PH, Stetten D (1949). The metabolism of uric acid in the normal and gouty human studied with the aid of isotopic uric acid. *J Biol Chem*; 181: 183-193.

Benedict JD, Roche M, Yü TF, Bien EJ, Gutman AB, Stetten DW (1952). Incorporation of glycine nitrogen into uric acid in normal and gouty man. *Metabolism*; 1: 3-12.

Benedict JD, Yü TF, Bien EJ, Gutman AB, Stetten DW (1953). A further study on the utilization of dietary glycine nitrogen for uric acid synthesis in gout. *J Clin Invest*; 32: 775-777.

Bennet WM, Henrich WL, Stoff JS (1998). The renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Kidney Dis*; 28: S56-S62.

Berger L, Yü TF. Renal function in gout. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies (1975) *Am J Med* 59; 605-613.

Bianchi R, Vitali C, Clerico A, Pilo A, Riente L, Fusani L, et al (1979). Uric acid metabolism in normal subjects and in gouty patients by chromatographic measurement of ¹⁴C-uric acid in plasma and urine. *Metabolism*; 28: 1105-1113.

Bieber JD, Terkeltaub RA (2004). Gout. On the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *N Engl J Med*; 50: 2400-2414.

Bishop C, Garner W, Talbott JH (1951). Pool size, turnover rate, and rapidity of equilibration of injected isotopic uric acid in normal and pathologic subjects. *J Clin Invest*; 30: 879-888.

Bleyer AJ, Woodard AS, Zihabi Z, Shandu J, Zhu H, Zatki S, Weller N (2003). Clinical characterization of a family with a mutation of the uromodulin (Tamm Horsfall protein) gen. *Kidney Int*; 64: 36-42.

Bloch C, Herman C, Yü TF (1980). A radiological reevaluation of gout: a study of 2,000 patients. *Am J Roentgenol*; 134: 871-877.

Bluestone R, Klinenberg JR (1977). The gouty kidney. *Semin Arthritis Rheum*; 7: 97-113.

Bluestone R, Klinenberg JR (1980). Benzbromarone as a long-term uricosuric agent. *Adv Exp Med Biol*; 122A: 283-286.

Bomalaski JS, Lluberas G, Schumacher HR Jr (1986). Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum*; 29: 1480-1484.

Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Nieman FH, van Suylen RJ, van Hoof JP (2001). Single-centre experience with tacrolimus versus cyclosporin-Neoral in renal transplant recipients. *Transpl Int*; 14: 370-383.

Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggir DA, Harris MD, Alloway JA (2004). Colchicine prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*; 31: 2429-2432.

Boss GR, Seegmiller JE (1979). Hyperuricemia and gout. Classification, complications and management. *N Engl J Med*; 300: 1459-1468.

Bostom AG, Kronenberg F, Ritz E (2002). Predictive performance of renal function equations for patients with chronic kidney disease and normal serum creatinine levels. *J Am Soc Nephrol*; 13: 2140-2144.

Breckenbridge A (1966). Hyperuricaemia and hypertension. *Lancet*; i: 15-18.

Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD (2000). Hyperuricemia in psoriatic arthritis. Prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol*; 6: 6-9.

Burack DA, Griffith BP, Thompson ME, Kahl LE (1992). Hyperuricemia and gout among heart transplant recipients receiving cyclosporin. *Am J Med*; 92: 141-146.

Campion EW, Gynn RJ, DeLabry LO (1987). Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med*; 82: 421-426.

Cannon PJ, Stason WB, DeMartini FE, Sommers SC, Laragh JH (1966). Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med*; 275:457-464.

Cardona F, Tinahones FJ, Collantes E, Escudero A, Garcia-Fuentes E, Soriguer FJ (2005). Contribution of polymorphism of apolipoprotein AI-CIII-AIV cluster to hyperlipidaemia in patients with gout. *Ann Rheum Dis* 64: 85-88.

Chappey O, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattan D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54 (4): 360-367.

Chen CK, Yeh LR, Pan HB (1999). Intraarticular gouty tophi of the knee: CT and MR imaging in 12 patients. *Skeletal Radiol*; 28: 78-80.

Chen SY, Chen CL, Shen ML, Kamatani M (2001). Clinical features of familial gout and effects of probable genetic association between gout and its related disorders. *Metabolism*; 50: 1203-1207.

Chen SY, Chen CL, Shen ML, Kamatani N (2003). Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology*; 42: 1529-1533.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willet W, Curhan G (2004A). Purine rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*; 350: 1093-1103.

Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willet W, Curhan G (2004B). Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*; 363: 1277-1281.

Chou CT, Lai JS (1998). The epidemiology of hyperuricemia and gout in Taiwan aborigines. *Br J Rheumatol*; 37: 258-262.

Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al (2004). Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson Syndrome. *Nature*; 428: 486.

Clive DM. Renal transplant-associated hyperuricemia and gout (2000). *J Am Soc Nephrol*; 11: 974-979.

Cockcroft DW, Gault HM (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*; 16: 31-41.

Cohen H (1948). Gout. In: Copeman WSC, Editor. *Textbook of the Rheumatic Diseases*. 1^a Edición. Edinburgh: E & S Livingstone: pp 249-305.

Collantes E, Tinahones FJ, Císnal A, Anon J, Sánchez-Guijo P (1994). Variability of lipid phenotypes in hyperuricemic-hyperlipidemic patients. *Clin Rheum*; 13: 244-247.

Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME, Rolando P, Surian M, Malberti F, et al (1987). Pharmacological evaluation of urate renal handling in humans: pyrazinamide test vs. combined pyrazinamide and probenecid administration. *Nephrology Dial Transplant*; 2: 10-16.

Conaghan PG, Day RO (1994). Risks and benefits of drugs used in the management of gout. *Drug Safety*; 11: 252-258.

Cummings D, Sekar M, Halil O, Banner N(1996). Myelosuppression associated with azathioprine-allopurinol interaction after heart and lung transplantation. *Transplantation*; 61: 1161-1162.

Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H (2003). The effect of control and self-medication of chronic gout in a developing country. Outcome after 10 years. *J Rheumatol*; 30: 2437-2443.

Day RO, Miners JO, Birkett DJ, Whitehead A, Naidoo D, Hayes J, et al (1988). Allopurinol dosage selection: relationships between dose and plasma oxypurinol and urate concentrations and urinary urate excretion. *Br J Clin Pharmacol*; 26: 423-428.

Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, Duff GW (1987). Interleukin-1 (IL-1) as a mediator of crystal arthritis: stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL-1. *J Immunol*; 138: 3213-3218.

Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW (1991). Urate crystals stimulate production of tumour necrosis factor α from human blood monocytes and synovial cells: cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest*; 87: 1375-1381

Diamond HS (1989). Interpretation of pharmacological manipulation of urate transport in man. *Nephron*; 51: 1-5.

Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ (2002). Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Clev Clin Med J*; 69: 594-608.

Duncan L, Heathcote J, Djurjev O, Levin A (2001). Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing ? *Nephrology Dial Transplant*; 16: 1042-1046.

Eastmond CJ, Garton M, Robins S, Riddoch S (1995). The effects of alcoholic beverages on urate metabolism in gout sufferers. *Br J Rheumatol*; 34: 756-759.

Emmerson BT, Gordon RB, Cross M, Thompson B (1987). Plasma oxypurinol concentration during allopurinol therapy. *Br J Rheumatol* 26: 445-449.

Emmerson BT, Angel SL, Duffy DL, Martin NG (1992). Genetic control of the clearance of uric acid: a study of twins. *Ann Rheum Dis*; 51: 375-377.

Enomoto A, Kimura H, Chairongdua A, Shigeta Y, Jutaba P, Cha SH, et al. (2002). Identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*; 417: 447-452.

Facchini F, Chen YD, Hollemberck CD, Reaven GM (1991), Relationship resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*; 266: 3008-3011.

Fairbanks LD, Cameron JS, Venkrat-Raman G, Rigden SPA, Rees L, Van't Hoff W, et al (2002). Early treatment with allopurinol in familial hyperuricemic nephropathy (FJHN) ameliorates the long-term progression of renal disease. *Q J Med*; 95: 597-607.

Faller J, Fox IH (1982). Ethanol induced hyperuricemia: evidence for increased urate production by activation adenine nucleotide turnover. *N Engl J Med*; 307: 1598-1602.

Fam AG (1995). Should patients with interval gout be treated with urate lowering drugs? *J Rheumatol*; 22: 1621-1623.

Fam AG, Stein J, Rubenstein J (1996). Gouty arthritis in nodal osteoarthritis. *J Rheumatol*; 23: 684-689.

Fam AG, Assaad D (1997). Intradermal urate tophi. *J Rheumatol*; 24: 1126-1131.

Fam AG (1998). Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. *Drugs&Aging*; 13: 229-243.

Fam AG (2002a). Treating acute gouty arthritis with selective COX-2 inhibitors. *BMJ*; 325: 980-981.

Fam AG (2002b). Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J Rheumatol*; 29: 1350-1355.

Fernandez C, Noguera R, Gonzalez JA, Pascual E. Treatment of acute attacks of gout with a small dose of intraarticular triamcinolone acetonide (1999). *J Rheumatol*; 26: 2285-2286.

Ferraz MB, O'Brien B (1995). A Cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in non-tophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol*; 22: 908-914.

Ferron GM, Rochdi M, Jusko WJ, Scherrmann JM (1996). Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *J Clin Pharmacol*; 36: 874-83.

Fiddis RW, Vlachos N, Calvert PD (1983). Studies on urate crystallisation in relation to gout. *Ann Rheum Dis*; 42: 12-15.

Flaks JC, Edwin MJ, Buchanan JM (1957). Biosynthesis of the purines XVI. The synthesis of adenosine-5'-phosphate and 5'-amino-4-imidazolecarboxamide ribotide by nucleotide pyrophosphorylase. *J Biol Chem*; 228: 201-213.

Flury W, Ruch HR, Montadon A (1977). The treatment of hyperuricemia after kidney transplantation. *J Suisse Med*; 107: 1339-1341.

Galvez J, Saiz E, Linares LF, Climent A, Marras C, Pina MF, et al (2002). Delayed examination of synovial fluid by ordinary and polarised light microscopy to detect and identify crystals. *Ann Rheum Dis*; 61: 444-447.

García Puig J, Mateos Anton F, Muñoz Sanz A, Gaspar G, Ramos T, Ortiz Vazquez J (1983). Renal Handling of uric acid in normal subjects by means of the pyrazinamide and probenecid tests. *Nephron*; 35: 183-186.

García Puig J, Mateos Anton F, Conthe P, Muñoz Sanz A, Herrero E, Ortiz Vazquez (1985). Gobierno renal excretor de uratos en pacientes con gota primaria. *Anales Med Interna*; 1: 3-10.

Garcia Puig J, Mateos Anton F, Lopez Jimenez M, Conthe Gutierrez P (1986). Renal handling of uric acid in gout: impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels. *Metabolism*; 12: 1147-1153.

Garcia Puig J, Mateos FA, Jimenez ML, Arcas J, Miranda ME, Oriz Vazquez J (1994). Espectro clínico de la deficiencia de hipoxantina-guanina

fosforribosiltransferasa: estudio de 12 pacientes. *Med Clin (Barc)*; 102: 681-687.

Gerster JC, Landry M, Dufresne L, Meuly JY (2002). Imaging of tophaceous gout: computed tomography provides specific images compared with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Ann Rheum Dis*; 61: 52-54.

Getting SJ, Christian HC, Flower RJ, Perretti M (2002). Activation of melanocortin type 3 receptor as a molecular mechanism for adrenocorticotrophic hormone efficacy in gouty arthritis. *Arthritis Rheum*; 46: 2765-2775.

Goldfarb E, Smyth CJ (1966) Effects of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, and sulfinpyrazone upon urinary and serum urate concentrations in eight patients with tophaceous gout. *Arthritis Rheum*; 9: 414-423.

González Buitrago JM, Arroyo A, Vega L, Garcia Fernandez N, De la Rúa A, Navajo JA (1988). Prevalencia de la hiperuricemia y la gota en una muestra de población rural castellana de edad comprendida entre 40 y 50 años. *Rev Clin Esp*; 182: 454-458.

Grahame R, Simmonds HA, McBride MB, Marsh FP (1998). How Should we treat tophaceous gout in patients with allopurinol hypersensitivity ?. *Adv Exp Med Biol*; 431: 19-23.

Grayzel AI, Liddle L, Seegmiller JE (1961). Diagnostic significance of hyperuricemia in arthritis. *N Engl J Med*; 265: 763-768.

Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, et al (1997). Thiazide diuretic and the initiation of anti-gout therapy. *J Clin Epidemiol*; 8: 953-959.

Gutman AB (1965). Treatment of primary gout: the present status. *Arthritis Rheum*; 8: 911-920.

Gutman AB (1966). Uricosuric drugs, with special reference to probenecid and sulfinpyrazone. *Adv Pharmacol*; 4: 91-142.

Hadler NM, Franck WA, Bress NM, Robinson DR (1974). Polyarticular gout. *Am J Med*; 56: 715-719.

Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM (1967). Epidemiology of gout and hyperuricemia. *Am J Med*; 42: 27-37.

Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity (1984). Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*; 76: 47-56.

Harris CM, Lloyd DCEF, Lewis J (1995). The prevalence and prophylaxis of gout in England. *J Clin Epidemiol*; 48: 1153-1158.

Hartman SC, Buchanan JM (1958) Biosynthesis of the purines. XXI. 5-phosphoribosylpyrophosphateamidotransferase. *J Biol Chem*; 233: 451-455.

Hautekeete ML, Henrion J, Naegels S, DeNeve A, Adler M, Deprez C, et al (1995). Severe hepatotoxicity related to benzarone: a report of three cases with two fatalities. *Liver*; 15: 25-29.

Hanvivadhanakul P, Akkasilpa S, Deesomchok U (2002). Efficacy of benzbromarone compared to allopurinol in lowering serum uric acid in hyperuricemic patients. *J Med Assoc Thai*; 85 (suppl1): S40-S47.

Healey LA (1999). The epidemiology of Filipino hyperuricemia. En *Gout, hyperuricemia and other crystal-associated arthropathies*. Smyth CJ y Holers VM, Editores. Marcel Dekker Inc. New York: pp 121-126.

Heel RC, Brogden NR, Speight TM, Avery GS (1977). Benzbromarone: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in gout and hyperuricemia. *Drugs*; 14: 349-366.

Ho G, DeNuccio M (1993). Gout and pseudogout in hospitalized patients. *Arch Intern Med*; 153: 278-290.

Hochberg MC, Thomas J, Thomas DJ, Mead L, Levine DM, Klag MJ (1995). Racial differences in the incidence of gout. The role of hypertension. *Arthritis Rheum*; 38: 628-632.

Hoyer PF, Lee IJ, Oemar BS, Krohn HP, Offner G, Brodehl J (1988). Renal handling of uric acid under cyclosporin A treatment. *Ped Nephrol*; 2: 18-21.

Hu KT, Matayoshi A, Stevenson FT (2001). Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient. *Am J Med Sci*; 322: 133-136.

Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lan JL et al (2005). HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*; 102; 4134-4139.

Ichida K, Hosoyamada M, Hisatome I, Enomoto A, Hikita M, Endou H et al (2004). Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan – influence of URAT1 gene on urinary urate excretion. *J Am Soc Nephrol*; 15: 164–173.

Imanishi M, Ikegami M, Ishii T, Nishioka T, Uemura T, Kunikata S, et al (1990), Clinical studies on hyperuricemia and gout after transplantation. *Acta Urol Jpn*; 36: 893-896.

Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Noveck J (1974). Effect of single oral doses of benzbromarone on serum and urinary uric acid. *Arthritis Rheum*; 17: 149-157

Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo A (1999). Reappraisal on the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kidney Dis*; 33: 225-234.

Kahl LE, Thompson ME, Griffith BP(1989). Gout in the heart transplant recipient: physiologic puzzle and therapeutic challenge. *Am J Med*; 87: 289-293.

Khaeny WD, Tangel DJ, Johnson AM, Kimberling WJ, Schrier RW, Gabow PA (1990). Uric acid handling in autosomal dominant polycystic kidney disease with normal filtration rates. *Am J Med*; 89: 49-52.

Klemp P, Stansfield SA, Castle B, Robertson MC (1997). Gout is increasing in New Zealand. *Ann Rheum Dis*; 56: 22-26.

Kopsell H, Endou H (2004). The SLC22 drug transporter family. *Plugers Arch*; 447: 666-676.

Kramer HM, Curhan G (2002). The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Kidney Dis*; 40: 37-42.

Lally EW, Zimmermann B, Ho G, Kaplan R (1989). Urate-mediated inflammation in nodal osteoarthritis: clinical and roentgenographic correlations. *Arthritis Rheum*; 32: 86-90.

Landis RC, Yagnik DR, Florey O, Philippidis P, Edmonds V, Mason JC, et al (2002). Safe disposal of inflammatory monosodium urate monohydrate crystals by differentiated macrophages. *Arthritis Rheum*; 46: 3026-3033.

Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger TA, Felts WR, et al. (1989). Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol*; 16: 427-441.

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al (1998). Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*; 41: 778-799.

Leal-Pinto E, Cohen BE, Lipkowitz MS, Abramson RG. Functional analysis and molecular model of the human urate transporter/channel, hUAT (2002). *Am J Renal Physiol*; 283: F150-F163.

Levinson DJ, Sorensen LB (1980). Renal handling of uric acid in normal and gouty subjects: evidence for a 4-component system. *Ann Rheum Dis*; 39: 173-179.

Lin HY, Rocher LL, Maquillan MA, Schmaltz S, Palella TD, Fox IH (1989). Cyclosporin-induced hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* ; 321 : 287-292.

Lin KC, Lin HY, Chou P (2000). The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol*; 27: 1501-1505.

Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, Schumacher HR Jr (2001). Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol*; 28: 577-580.

Logan JA, Morrison E, McGill PE (1997). Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis*; 56: 696-700.

Louthrenoo W, Sieck M, Clayburne G, Rothfuss S, Schumacher HR Jr (1991). Supravital staining of cells in noninflammatory synovial fluids: analysis of the effects of crystals on cell populations. *J Rheumatol*; 18: 409-413.

Lumbreras B, Pascual E, Frasset J, Gonzalez-Salinas J, Rodríguez E, Hernández-Aguado I (2005). Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Ann Rheum Dis*; 64: 612-615.

Maly J, Schuck O (1990). The influence of Benzbromarone and its combination with hydrochlorthiazide on renal excretion of uric acid and electrolytes. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*; 28: 443-445.

Mandell BF (2002). Hyperuricemia and gout: a reign of complacency. *Clev Clin J Med*; 69: 589-593.

Marañón G (1934) . Reumatismos metabólicos. En: Marañón G, Once lecciones sobre el reumatismo. 2ª Edición. Espasa-Calpe. Madrid. pp: 33-63.

Marcen R, Gallego N, Orofino L, Gamez C, Estepa MR, Sabater J, et al (1995). Impairment of tubular secretion of urate in renal transplant patients on cyclosporin. *Nephron*; 70: 307-313.

Mazzali M, Kim YG, Suga SI, Gordon KL, Kang DH, Jefferson JA, et al (2001). Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporin nephropathy. *Transplantation*; 71: 900-905.

McBride MB, Simmonds HA, Oggs CS, Cameron JS, Rigden S, Rees I, et al (1998). Efficacy of allopurinol in ameliorating the progressive renal disease in familial juvenile hyperuricaemic nephropathy (FJHN). A six-year update. *Adv Exp Med Biol*; 431: 7-11.

McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL (1991). Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiological progression of gout. *Arthritis Rheum*; 34: 1989-1995.

McCarty DJ, Hollander JL (1961). Identification of urate crystals in synovial fluid. *Ann Intern Med*; 54: 452-460.

McCarty DJ (1988). Crystal identification in human synovial fluids. *Rheum Dis Clin North Am*; 14: 253-267.

McFarlane DG, Dieppe PA (1985). Diuretic induced gout in the elderly woman. *Br J Rheumatol*; 24: 155-157.

McGill NW (2000). Gout and other crystal-associated arthropathies. *Bailliere's Clin Rheumatol*; 14: 445-460.

Mikkelsen WM (1999). The epidemiology of hyperuricemia and gout. En *Gout, hyperuricemia and other crystal-associated arthropathies*. Smyth CJ y Holers VM, Editores. Marcel Dekker Inc New York: pp 107-119.

Mikuls TR, MacLean CH, Oliveri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT, et al (2004). Quality of care indicators in gut management. *Arthritis Rheum*; 50: 937-943.

Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Schumacher HR Jr, Saag KG (2005). The epidemiology of gout: results from the UK general practice research database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* ; 64: 267-272.

Miranda Carús ME, Garcia Puig J (1993). Nefropatía gotosa: un concepto en revisión. *Med Clin (Barc)*; 101: 183-188.

Moriwaki Y, Yamamoto T, Takahashi S, Yamakita JI, Tsutsumi Z, Hada T (2001). Spot urine uric acid to creatinine ratio used in the estimation of uric acid excretion in primary gout. *J Rheumatol*; 28: 1306-1310.

Moe OW, Abate N, Khashayar S (2004). Patophysiology of uric acid nephrolithiasis. *Endocrinol Metab Clin N Am*; 31: 895-914.

Muñoz Sanz A, Garcia Puig J, Mateos Antón F, Perez Miranda M, Ortiz Vazquez J (1983). Estudio farmacológico del gobierno renal excretor de ácido úrico en la gota primaria del adulto. *Nefrología*; 3: 17-21.

Nicholls A, Scott JT (1972). Effect of weight loss on serum and urinary levels of uric acid. *Lancet*; 1223-1224.

Nickeleit V, Mihatsch MJ (1997). Uric acid nephropathy and end-stage renal disease – Review of a non-disease. *Nephrol Dial Transplant*; 12: 1832-1838.

Noordzij TC, Leunissen KML, Van Of. JP (1991). Renal handling of urate and the incidence of gouty arthritis during cyclosporine and diuretic use. *Transplantation*; 52: 64-67.

Ogryzlo MA, Harison J (1957). Evaluation of uricosuric agents in chronic gout. *Ann Rheum Dis*; 16: 425-437.

O'Reilly S, Doherty M (1995). Missed opportunity following the diagnosis of gout. *Ann Rheum Dis*; 54: 86-87.

Park YB, Park YS, Song J, Lee WK, Suh CH, Lee SK (2000). Clinical manifestations of Korean female gouty patients. *Clin Rheumatol*; 19: 142-146.

Pascual E, Tovar J, Ruiz MT (1989). The ordinary light microscope: an appropriate tool for provisional detection and identification of crystals in synovial fluid. *Ann Rheum Dis*; 48: 983-985.

Pascual E (1991). Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*; 34: 141-145.

Pascual E, Jovani V (1995). A quantitative study of phagocytosis of urate crystals in the synovial fluid of asymptomatic joints of patients with gout. *Br J Rheumatol*; 34: 724-726

Pascual E, Ordoñez S (1998a). Orderly arrayed deposit of urate crystals in gout suggests epitaxial formation. *Ann Rheum Dis*; 57: 255.

Pascual E, Garcia Puig J (1998b). Gota. En: *Tratado de Reumatología*. Pascual E, Rodriguez V, Carbonell J Y Gómez-Reino J, Editores. 1ª Edición. Arán Ediciones SA. Madrid. pp: 1471-1475

Pascual E, Batlle-Gualda E, Martinez A, Rosas J, Vela P (1999). Synovial fluid análisis for diagnosis of intercritical gout. *Ann Intern Med*; 131:756-759.

Pawlotsky Y (1996). Treatment of gout. *Rheumatology in Europe*; 25: 142-144.

Perez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Herrero Beites A Ruiz Lucea E, Alonso Ruiz A (1998a). Análisis de los métodos para clasificar la gota según la excreción renal de ácido úrico. *Rev Esp Reumatol*; 25: 335-339.

Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, Garcia-Erauskin G, Ruiz-Lucea E (1998b). The efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricemia. A pathogenic approach to the therapy of chronic primary gout. *Ann Rheum Dis*; 57: 545-549.

Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, García-Erauskin G, et al (1999). Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheum*; 5: 49-55.

Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Pijoan JI (2000). Improvement of renal function after treatment of chronic gout. *Nephron*;32: 285-289.

Perez Ruiz F, Ruibal A, Calabozo M, Herrero Beites A (2001). Resultado del tratamiento de la gota en el anciano. *Rev Esp Reumatol*; 28: 321-324.

Petrocelli A, Wong AL, Sweezy RL (1998). Identification of pathologic synovial fluid crystals on Gram-stains. *J Clin Rheumatol*; 4: 103-105.

Platt PN, Dick WC (1985). Diuretic-induced gout: beginnings of an epidemic? *Practitioner*; 229: 281-284.

Popp JD, Bidgood WD Jr, Edwards NL (1996). Magnetic resonance imaging of tophaceous gout in the hands and wrists. *Semin Arthritis Rheum*; 25: 282-289.

Puig JG, Mateos F, Lopez M, Conthe P (1986). Renal handling of uric acid in gout: impaired tubular transport of urate not dependent on serum urate levels. *Metabolism*; 35: 1147-1153.

Puig JG, Michan AD, Jimenez ML, Perez de Ayala C, Mateos FA, Capitán CF, et al (1991). Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med*; 151: 726-732.

Rafey MA, Lipkowitz MS, Leal-Pinto E, Abramson RG (2003). Uric acid transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 12: 511-516.

Ralston SH, Capell HA, Sturrock RG (1988). Alcohol response to treatment of gout. *Br Med J*; 296: 1641-1642.

Riedel AA, Nelson M, Joseph-Ridge N, Wallace K, McDonald P, Becker M (2004). Compliance with allopurinol therapy among managed care enrolled patients with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *J Rheumatol*; 31: 1575-1581.

Riesselbach RE, Steele TH (1974). Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease. *Am J Med*; 56: 665-675.

Rochdi M, Sabouraud A, Girre C, Venet R, Scherrmann JM (1994). Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after I.V. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol*; 46: 351-354.

Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, Lund M, et al (2004). Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120

mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout. A Randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*; 50: 598-606

Rundles RW, Metz EN, Silberman HR (1966). Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med* 64: 229-258.

Sabouraud A, Chappey O, Dupin T, et al. Binding of colchicine and thiocholchicoside to human serum proteins and blood cells. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32 (8): 429-432.

Saggiani F, Pilati S, Targher G, Branzi P, Muggeo M, Bonora E (1996). Serum uric acid and related factors in 500 hospitalized subjects. *Metabolism*; 45: 1557-1561.

Schepers GW (1981). Benzbromarone therapy; comparison with allopurinol and probenecid. *J Int Med Res*; 9: 511-515.

Schiltz C, Liote F, Prudhommeaux F, Meunier A, Champú R, Callebert J, Bardin T (2002). Monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in vivo. Quantitative histomorphometric análisis of cellular events. *Arthritis Rheum*; 46: 1643-1650.

Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr (1997a). Serum urate during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*; 24: 2265-2266.

Schlesinger N, Schumacher HR Jr, Beutler AM (1997b). Serum uric acid in acute gout. *Ann Rheum Dis*; 56: 696-697.

Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR Jr (1999). How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? *Curr Opin Rheumatol*; 11: 441-445.

Schlesinger N, Schumacher HR Jr (2001). Gout: can management be improved? *Curr Opin Rheumatol*; 13: 240-244.

Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al (2002). Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol*; 29: 331-334.

Schlesinger N (2004). Management of acute and chronic gouty arthritis. Present state-of-the-art. *Drugs*; 64: 2399-2416.

Schumacher HR, Phelps P, Agudelo CA (1974). Urate crystals induced inflammation in dog joints: sequence of synovial changes. *J Rheumatol*; 1: 102-113.

Schumacher HR, Sieck MS, Rothfuss S, Clayburne GM, Baumgarten DF, Mochan BS (1986). Reproducibility of synovial fluid analyses. *Arthritis Rheum*; 29: 770-774.

Schumacher HR Jr (1996). Crystal induced arthritis: an overview. *Am J Med*; 100 2A: 46S-52S.

Schumacher HR JR, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ngo J, et al (2002). Randomized, double-blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ*; 324: 1488-1492.

Scott JT, Holloway VP, Glass HI, Arnot RN (1969). Studies of uric acid pool size and turnover rate. *Ann Rheum Dis*; 28: 366-372.

Scott JT, Pollard AC (1970). Uric acid excretion in the relatives of patients with gout. *Ann Rheum Dis*; 29: 397-400.

Scott JT (1991). Drug-induced gout. *Baillieres's Clin Rheumatol*; 5: 39-60.

Scott JT, Higgins CS (1992). Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis*; 51: 259-261.

Seegmiller JE, Grayzei AI, Laster L, Liddl L (1961). Uric acid production in gout. *J Clin Invest*; 40: 1304-1314.

Seegmiller JE, Grayzel AI, Howell R (1962). The renal excretion of uric acid in gout. *J Clin Invest*; 41: 1094-1098.

Seegmiller JE (1980). Human aberrations of purine metabolism and their significance for rheumatology. *Ann Rheum Dis*; 39: 103-117.

Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD (1985). Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int*; 28: 830-8.

Sewell KL, Petrucci R, Keiser HD (1991). Misdiagnosis of rheumatoid arthritis in elderly woman with gout. *Am Ger Soc*; 39: 324-327.

Simkin PA (1976). Urate excretion in normal and gouty men. *Adv Exp Med Biol*; 76B: 41-45.

Simkin PA, Hoover PL, Paxon CS, Wilson WF (1979a). Uric acid excretion: quantitative assessment from spot, midmorning, serum and urine samples. *Ann Intern Med*; 91: 44-47.

Simkin PA (1979b). Management of gout. *Ann Intern Med*; 90: 812-816.

Simkin PA, Campbell PM, Larson EB (1983). Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum*; 26: 94-97.

Simkin PA, Gardner GC (2000). Colchicine use in cyclosporin treated transplant recipients: how little is too much ? *J Rheumatol*; 27: 1334-1337.

Simkin PA (2001). When, why, and how should we quantify the rate of excretion of uric acid? *J Rheumatol* 28; 1207-1210.

Simkin PA (2003). New standards for uric acid excretion and evidence for an inducible transporter. *Simkin Arthritis Rheum*; 45: 735-736.

Simmonds HA, McBride MB, Hatfield PJ, Graham R, McCaskey J, Jackson M (1994). Polynesian women are also at risk for hyperuricemia and gout because of a genetic defect in renal urate handling. *Br J Rheumatol*; 33: 932-937.

Sinclair DS, Fox IH (1975). The pharmacology of hypouricemic effect of benzbromarone. *J Rheumatol*; 2: 437-445.

Singer JZ, Wallace SL (1986). The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*; 29; 82-87.

Snaith ML (2001). Gout: diet and uric acid revisited. *Lancet*; 358: 525-526.

Sorensen LB (1962). The pathogenesis of gout. *Arch Intern Med*; 109: 55-66.

Sorensen LB, Levinson DJ (1976). Clinical evaluation of benzbromarone, a new uricosuric drug. *Arthritis Rheum*; 19: 183-190.

Sorensen LB, Levinson DJ (1980a). Determination of tubular secretion of urate in healthy and gouty men. *Adv Exp Med Biol*; 122A: 73-79.

Sorensen LB, Levinson DJ (1980b). Isolated defect in postsecretory reabsorption of uric acid. *Ann Rheum Dis*; 39: 180-183.

Stamp L, Sharples K, Gow P, Raill B (2000). The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland. *Aust N Z J Med*; 30: 567-572.

Star VL, Hochberg MC (1993). Prevention and management of gout. *Drugs*; 45: 212-222.

Steele TH, Rieselbach RE (1967). The contribution of residual nephrons within the chronically diseased kidney to urate homeostasis in man. *Am J Med*; 43: 876-886.

Steele TH, Oppenheimer S (1969). Factors affecting urate excretion following diuretic administration in man. *Am J Med*; 47: 564-574.

Swarup A, Nachdeva N, Schumacher HR Jr (2004). Dosing of antirheumatic drugs in renal disease and dialysis. *J Clin Rheumatol*; 10: 190-204.

Takahashi S, Yamamoto T, Moriwaki Y, Tsutsumi Z, Higashino K (1994). Impaired lipoprotein metabolism in patients with primary gout – influence of alcohol intake and body weight. *Br J Rheumatol*; 33: 731-734.

Tanabe K (2003). Calcineurin inhibitors in renal transplantation: what is the best opinion? *Drugs*; 63: 1535-1548.

Terkeltaub R, Zachariae C, Santoro D, Martín J, Peveri P, Matsushima K (1991). Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor/interleukin-8 is a potential mediator of crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*; 34: 894-903.

Terkeltaub R. Gout (2003). *N Engl J Med*; 349: 1647-1655.

Tinahones JF, Perez-Lindon G, Soriguer FJ, Pareja A, Sanchez-Guijo P, Collantes E. Dietary alteration in plasma very low density lipoprotein levels modify renal excretion of urates in hypertriglyceridemic-hyperuricemic patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 82: 1188-1191.

Turnheim K, Krivanek P, Oberhauer R (1999). Pharmacokinetic and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br J Clin Pharmacol*; 48: 501-509.

Tykarsky A (1991). Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron*; 59: 364-368.

Uchino H, Tamai I, Yamashita K, Minemoto Y, Sai Y, Yabuuchi H, et al (2000). P-aminohippuric acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. *Biochem Biophys Res Commun*; 270: 254-259.

Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi T, et al (2002). The inflammatory process is the mechanism of decreased serum uric acid concentration during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*; 29: 1950-1953.

Vandenberg MK, Moxley G, Breitbach SA, Roberts WA (1994). Gout attacks in chronic alcoholics occur at a lower serum urate levels than in nonalcoholics. *J Rheumatol*; 21: 700-704.

Wang F, Dupuis JY, Nathan H, Williams K (2003). An analysis of the association between preoperative renal dysfunction and outcome in cardiac surgery. *Chest*; 124: 1852-62.

Vazquez-Mellado J, Cuan A, Magana M, Pineda C, Cazarin J, Pacheco-Tena C, et al (1999). Intradermal tophi in gout: a case-control study. *Journal of Rheumatology*; 26:136-144.

Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R (2001). Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis*; 60: 981-983.

Vazquez-Mellado J, Alvarez Hernández E, Burgos-Vargas R (2004). Primary prevention in Rheumatology: the importance of hyperuricemia. *Best Prac Res Clin Rheumatol*; 18: 111-124.

Von Essen R, Holtta AMH, Pukkarainen R (1998). Quality control of synovial fluid crystal identification. *Ann Rheum Dis*; 57: 107-109.

Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R (2004). Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older patients in a managed care population. *J Rheumatol*; 31: 1582-1587.

Wallace SL, Omokoku B, Ertel NH (1970). Colchicine plasma levels. Implications as to pharmacology and mechanism of action. *Am J Med*: 48: 443-448.

Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF (1977). Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis in primary gout. *Arthritis Rheum*; 20: 895-900.

Walter-Sack I, de Vries JX, von Bubnoff A, Pfeilschifler A, Reedsch R (1995). Biotransformation and uric acid lowering effect of benzbromarone in patients with liver cirrhosis – evidence for active benzbromarone metabolites. *Eur J Med Res*; 1: 16-20.

Weinberger A, Schumacher HR Jr, Agudelo CA (1979). Urate crystals in asymptomatic metatarsophalangeal joints. *Ann Intern Med*; 92: 56-57.

Wernick R, Winkler C, Campbell S (1992). Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med*; 152: 873-876.

West C, Carpenter B, Halaka TR (1987). The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis*; 10: 369-371.

Wolfe F, Cathey MA (1991). The misdiagnosis of hyperuricemia and gout. *J Rheumatol*; 18: 1232-1234.

Wortmann RL, Fox IH (1980). Limited value of uric acid to creatinine ratios in estimating uric acid excretion. *Ann Intern Med*; 93: 822-825.

Wortmann RL (2002). Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*; 14: 281-286.

Würzner G, Gerster JC, Chioloro A, Maillard M, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, et al (2001). Comparative effects of losartan and irbesartan on serum uric acid in hypertensive patients with hyperuricaemia and gout. *J Hypertens*; 19: 1855-1860.

Wyngaarden JB, Kelley WN (1976a). Purine biosynthesis and metabolism. En Wyngaarden JB y Kelley WN, Eds. *Gout and hyperuricemia*. Grune & Stratton. New York. pp: 67-80.

Wyngaarden JB, Kelley WN (1976b). Pathology of gout. En Wyngaarden JB y Kelley WN, Eds. *Gout and hyperuricemia*. Grune & Stratton. New York. pp: 186-198.

Yagnik DR, Evans BJ, Florey O, Mason JC, Landis RC, Haskard DO (2004). Macrophage release of transforming growth factor β 1 during resolution of

monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation. *Arthritis Rheum*; 50: 2273-2280.

Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Yamakita J, Higashini K (1997). Is the plasma uridine level a marker of the overproduction of uric acid? *Metabolism* 1997; 46: 801-804.

Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Toshizaku H. (2001). Effect of fenofibrate on plasma concentrations and urinary excretion of purine bases and oxypurinol. *J Rheumatol*; 28: 2294-2297.

Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M, Hada T. Treatment with uricosurics using spot urine, and blood samples (2002). *J Rheumatol*; 29: 1937-1941.

Yeung CK, Ma SY, Hon C, Peiris M, Chan HH (2003). Aetiology in sixteen cases of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome admitted within eight months in a teaching hospital. *Acta Derm Venereol*; 83: 179-182.

Yu JS, Cheng C, Recht M, Dailiane M, Jurdi R (1997). MR imaging of tophaceous gout. *Am J Roentgenol*; 68: 523-527.

Yu KH, Luo SF (2003). Younger age of onset of gout in Taiwan. *Rheumatology*; 42: 166-170.

Yu KH, Lien Lc, Ho HH (2004). Limited range of motion due to invisible gouty tophi. *Rheumatology*; 43: 191-194.

Yü TF, Gutman AB (1955). Paradoxical retention of uric acid by uricosuric drugs in low dosage. *Proc Soc Exp Biol Med*; 90: 542-547.

Yü TF, Gutman AB (1961). 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*; 55: 179-192.

Yü TF, Gutman AB (1967a). Principles of current management of primary gout. *Am J Med Sci*; 254: 893-907.

Yü TF, Gutman AB (1967b). Uric acid nephrolithiasis in gout. Predisposing factors. *Ann Intern Med*; 6: 1133-1148.

Yü TF (1974). Milestones in the treatment of gout. *Am J Med*; 49: 676-685.

Yü TF (1976). Pharmacokinetic and clinical studies of a new uricosuric drug – benzbromarone. *J Rheumatol*; 20: 305-312.

Yü TF, Berger L (1982). Impaired renal function in gout. Its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. *Am J Med*; 72: 95-100.

Zürcher RM, Bock HA, Thiel G (1994). Hyperuricemia in cyclosporin-treated patients: a GFR-related effect. *Nephrol Dial Transplant*; 11: 153-158.