



# Artritis microcristalinas

S. Garrote Corral\*, S. Zegarra Mondragón, C. Guillen Astete y F.J. Bachiller Corral

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Artritis microcristalina
- Gota
- Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato
- Condrocálcinosis

## Keywords:

- Microcrystalline arthritis
- Gout
- Calcium pyrophosphate deposition disease
- Chondrocalcinosis

## Resumen

**Introducción.** Las artritis microcristalinas engloban un grupo de patologías con una misma base fisiopatológica, el depósito a nivel articular y periarticular de cristales.

**Gota.** Originada por depósito de cristales de urato monosódico.

**Clínica.** Puede presentarse en forma de mono, oligo o poliartritis y evolucionar tras episodios agudos a formas crónicas, por ello puede simular otras artropatías inflamatorias suponiendo en ocasiones un reto para el clínico.

**Diagnóstico.** Para llevar a cabo el diagnóstico es muy importante la identificación de cristales en el líquido sinovial.

**Tratamiento.** El tratamiento inicial consiste en abordar el brote agudo de inflamación en todos los casos, individualizando el tratamiento en función de las comorbilidades del paciente. Es fundamental normalizar de forma prolongada los niveles de uricemia para reducir los depósitos previos. Para ello, además de los tratamientos clásicos hipouricemiantes, como alopurinol, en los últimos años se están desarrollando otros tratamientos.

**Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado.** Posee unas características clínicas y diagnósticas similares a la gota. Es más prevalente en pacientes de edad avanzada. No se ha demostrado ningún tratamiento eficaz para reabsorber los cristales y para la prevención de episodios agudos.

## Abstract

### Crystal-associated arthropathies

**Introducción.** The microcrystalline arthritis are a group of diseases with the same origin, the deposit at joint and periarticular structures of crystals.

**Gout.** This entity is caused by deposition of crystals of monosodium urate level articular and periarticular.

**Clinic.** Clinically, they can manifest like mono, oligo or polyarthritis and change from acute flare-ups to chronic forms, so they can simulate other inflammatory joint diseases, assuming a challenge to clinicians.

**Diagnostic.** Identification of crystals in synovial fluid is very important to achieve diagnosis.

**Treatment.** Initial treatment in all cases is to cure the acute flare of inflammation, individualizing the treatment according to the patient's comorbidities. In gout, it is critical to normalize the serum uric acid levels for long time, to reduce the previous deposits. To this end, in addition to the classic lowering uric acid treatments, such as allopurinol, other treatments are being developed, in recent years.

**Calcium pyrophosphate deposition disease.** It has some characteristics clinical and diagnostic similar to the gout. It is more prevalent in older age. No treatment has been effective to reabsorb crystals and to prevent acute flares.

\*Correspondencia

Correo electrónico: sandra.garrote@salud.madrid.org

## Gota

### Introducción

La gota es una enfermedad crónica producida por el depósito tisular de cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones y en estructuras periarticulares y subcutáneas. Clínicamente se manifiesta como episodios agudos de inflamación, aunque también pueden desarrollarse manifestaciones clínicas persistentes o crónicas<sup>1</sup>. En nuestro medio es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente en varones adultos.

### Epidemiología

Su prevalencia mundial varía desde el 0,1 al 5% y la incidencia se estima entre 0,3 y 6 casos por 1.000 habitantes/año. La distribución geográfica no es uniforme, encontrándose la prevalencia más alta en países de Oceanía, dentro de algunos grupos étnicos, con valores superiores al 10% de la población<sup>2</sup>.

En general, tanto la prevalencia como la incidencia son mayores en los países desarrollados y ambas han aumentado en los últimos años. La gota es común en la mayoría de los países de América del Norte y Europa Occidental, con una prevalencia entre el 1 y el 4% de la población. En España, en un reciente estudio se ha determinado una prevalencia en torno a 3,3% y una incidencia de 1,1 casos nuevos por 1.000 habitantes/año, siendo estos datos similares a los comunicados en Reino Unido<sup>3</sup>.

La incidencia es 2-6 veces mayor en hombres que en mujeres, alcanzándose valores similares después de los 70 años<sup>2</sup>.

### Fisiopatología

El depósito de cristales de UMS está condicionado por la existencia de hiperuricemia mantenida durante periodos prolongados.

La hiperuricemia acepta dos acepciones: a) la definición epidemiológica (aumento de la concentración plasmática de urato por encima de los valores normales, siendo para mujeres premenopáusicas entre 2,6-5,7 mg/dl y para varones y mujeres posmenopáusicas entre 3,5-7,0 mg/dl) y b) la definición desde un punto de vista fisiopatológico (concentración de urato plasmático por encima de su punto de saturación en condiciones fisiológicas que es de 6,8 mg/dl). Un descenso del pH o de la temperatura disminuye el umbral de solubilidad<sup>4</sup>.

La hiperuricemia crónica es una condición necesaria pero no suficiente para la aparición de gota. En la formación de los cristales de UMS intervienen además una serie de factores locales (genéticos o adquiridos) que facilitan la agregación de los cristales. Entre ellos están la temperatura, el pH, el colágeno insoluble y los proteoglicanos del cartílago.

En una primera etapa de duración variable, la enfermedad cursa con hiperuricemia pero sin formación de cristales.

Posteriormente, si se mantiene en el tiempo y se añaden otros condicionantes, comienza la precipitación y los depósitos de cristales de UMS en los tejidos. En esta fase estos cristales pueden ser detectados ya por técnicas de imagen como la ecografía, sin que se hayan producido eventos clínicos (inflamación subclínica). Los cristales de la superficie del cartílago hialino son liberados al espacio articular, y fagocitados por los macrófagos sinoviales, interactuando con el inflammasoma NALP3 y originando la producción de interleuquina 1, responsable de los síntomas agudos. El depósito de UMS en los tejidos induce también respuestas inflamatorias crónicas que condicionan un daño estructural articular. Este estadio final generalmente se asocia con la presencia de depósitos subcutáneos de cristales de UMS y tofos<sup>5,6</sup>.

### Etiopatogenia

La concentración sérica de ácido úrico está determinada por el equilibrio entre la producción y la eliminación de urato. En el ser humano, el ácido úrico es el producto final del metabolismo de degradación de las purinas. A través de la enzima xantina oxidoreductasa, la hipoxantina se convierte en xantina y esta en ácido úrico<sup>4</sup>. El 70% del ácido úrico es eliminado por vía renal y el 30% por el tracto gastrointestinal. En el riñón es filtrado y el 90% es reabsorbido fundamentalmente a nivel del túbulo contorneado proximal por diferentes transportadores como el URAT1 y el GLUT9<sup>4</sup>.

La gota puede clasificarse en gota primaria (casos congénitos) y gota secundaria que aparece durante la evolución de otra enfermedad o asociada al consumo de ciertos fármacos (tabla 1). A su vez, estos grupos pueden clasificarse en función del origen de la hiperuricemia, por hiperproducción o por hipoexcreción renal. El mecanismo patogénico en el 90% de los casos es la disminución de la excreción renal de ácido úrico.

### Factores asociados

#### Factores no modificables

**Genética.** Existe una fuerte evidencia de agregación familiar en la gota. En las últimas décadas se han ido identificando varios polimorfismos en diferentes *loci*, entre ellos los que codifican diversos transportadores del ácido úrico<sup>7</sup>.

**Condicionantes demográficos.** Son la edad (la gota aumenta progresivamente con la edad) y el sexo (existe una distribución hombre: mujer de 4:1). En las mujeres, se produce un incremento tras la menopausia, debido a la pérdida del efecto uricosúrico de los estrógenos.

**Raza.** Ciertos grupos étnicos como los aborígenes en Taiwan y los maoríes presentan una alta prevalencia<sup>2</sup>.

**Insuficiencia renal crónica.** Es la causa más frecuente de hiperuricemia y gota en los ancianos.

TABLA 1

**Clasificación de la hiperuricemia en función de su etiología****Hiperuricemia primaria**

## 1. Hiperproducción de ácido úrico

Déficit de fosfofructoaldolasa

Déficit de hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa (herencia ligada al cromosoma X)

Completo: síndrome de Lesch-Nyhan (coreoatetosis, retraso mental, automutilación, hiperuricemia, cálculos de ácido úrico)

Parcial: síndrome de Kelley-Seegmiller

Hiperactividad de fosforribosil-pirfosfato-sintetasa. Herencia ligada al cromosoma X

Glucogenosis (I, III, V y VII)

## 2. Hipoexcreción de ácido úrico

Renal

Polimorfismos de los genes de los transportadores tubulares (URAT1, GLUT9)

Nefropatía familiar con hiperuricemia (mutaciones del gen de la uromodulina)

Intestinal

Polimorfismos del gen *ABCG2***Hiperuricemia secundaria**

## 1. Hiperproducción de ácido úrico

Dieta rica en purinas

Dietas hipercalóricas

Enfermedades hematológicas y neoplásicas con aumento del *turn over* celular

Quimioterapia (síndrome de lisis tumoral)

Psoriasis

## 2. Hipoexcreción de ácido úrico

Enfermedad renal crónica

Depleción de volumen extracelular, deshidratación

Acidosis

Fármacos (por ejemplo, tiácidas, diuréticos de asa, salicilatos en bajas dosis, niacina, pirazinamida, ciclosporina)

Intoxicación por plomo (gota saturnina)

Endocrinopatías (hiperparatiroidismo, hipotiroidismo)

**Factores modificables**

**Dieta y consumo de alcohol.** Las dietas ricas en purinas, carnes rojas, mariscos y alcohol, sobre todo de cerveza por su alto contenido en guanosina, aumentan el nivel de uricemia. Más recientemente se ha determinado que las bebidas carbonatadas y los alimentos ricos en fructosa también tienen un papel importante<sup>2</sup>. Por otra parte, el consumo de café, derivados lácteos y vitamina C se ha considerado un posible factor protector.

**Obesidad.** Se ha observado un aumento del 55% en el riesgo relativo para gota por cada aumento en cinco unidades del índice de masa corporal (IMC)<sup>8</sup>.

**Fármacos.** Los diuréticos y ciclosporina son los más comunes. Otros fármacos asociados son tacrolimus, los bloqueadores beta y ritonavir.

**Manifestaciones clínicas****Manifestaciones clínicas agudas**

La manifestación más característica es la monoartritis (u oligoartritis asimétrica) recurrente. Suele ser autolimitada o con

buena respuesta a los antiinflamatorios. Inicialmente suele afectar a articulaciones de los miembros inferiores (primera metatarsfalángica –MTF–, tobillo, tarso y rodilla), pero con el paso de los años el ataque agudo de gota puede ocurrir en cualquier articulación. La localización más típica es la MTF del primer dedo del pie, pero esta localización no es patognomónica. Es frecuente identificar un factor desencadenante (ingestión de alcohol, traumatismos, ejercicio intenso o toma de nuevos fármacos)<sup>1</sup>.

El ataque agudo de gota suele acompañarse de un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y leucocitosis. No es infrecuente que durante el ataque los pacientes presenten niveles de uricemia normales. El episodio agudo puede tener una duración variable entre unos pocos días y un par de semanas. Los brotes también pueden afectar a las bursas, generalmente la olecraneana y la prerrotuliana.

Tras la resolución del ataque el paciente queda asintomático. El periodo denominado gota intercrítica se aplica a los intervalos comprendidos entre ataques agudos. Algunos pacientes (hasta un 7%) nunca presentan un segundo ataque; sin embargo, la mayoría de ellos sufre una nueva artritis aguda entre los 6 meses y los 2 años siguientes<sup>9</sup>.

La presencia de cristales en las articulaciones asintomáticas se asocia con leucocitosis leve en el líquido sinovial, lo que sugiere la posibilidad de contribuir al daño articular, en estos periodos intercríticos.

Por lo general, la frecuencia de los ataques agudos de gota aumenta con el tiempo en pacientes no tratados. Además, los brotes tienden a ser menos dolorosos, pero con más frecuencia son oligopoliarticulares y de mayor duración.

**Manifestaciones clínicas persistentes**

La persistencia de hiperuricemia durante años conduce a la acumulación progresiva de cristales de UMS en los tejidos blandos y a la aparición de depósitos tofáceos que se observan como nódulos subcutáneos, bursales, tendinosos o periarticulares. La localización más típica es la superficie cubital del antebrazo, los dedos de manos y pies y el hélix del pabellón auricular (fig. 1).

La velocidad de formación de los tofos se correlaciona tanto con el grado y duración de la hiperuricemia como con la coexistencia de enfermedad renal y la toma de diuréticos. En algunos casos, la formación de tofos precede a los ataques agudos de artritis, como ocurre en la gota secundaria a enfermedades mieloproliferativas, en el síndrome de Lesch-Nyhan o en los trasplantados tratados con ciclosporina.

Los pacientes no tratados o con hiperuricemia persistente en el tiempo desarrollan de forma progresiva una artropatía crónica con lesiones óseas y articulares. En el plazo de 20 años, el 75% de los pacientes presentan lesiones estructurales detectables en radiografía simple<sup>10</sup>.

La reacción inflamatoria crónica y las lesiones óseas desembocan en manifestaciones persistentes de dolor, limitación de la movilidad articular y pérdida de función, todas ellas asociadas a una disminución de la calidad de vida<sup>1</sup>.

En el año 2006 se demostró que la gota actúa como un factor de riesgo independiente para infarto agudo de miocardio<sup>11</sup>.



Fig. 1. A. Manos de un paciente con gota tofácea. B. Bursitis olecraneana. C. Tofo gotoso superficial localizado adyacente a la porción distal de la entesis aquilea.

## Diagnóstico

Debido a que la enfermedad tiene dos fases claramente distinguibles, (artritis aguda y artropatía crónica), las herramientas diagnósticas se han adaptado a la fase en la que se aplican<sup>12</sup>, siendo clásicamente la fase aguda donde se han centrado los mayores esfuerzos<sup>12-14</sup>.

El diagnóstico definitivo de gota se basa en la identificación de cristales de UMS en líquido sinovial o material tofáceo. Todas las recomendaciones reconocen este hallazgo como el patrón oro para establecer el diagnóstico de gota<sup>14-17</sup>. En el microscopio óptico de luz polarizada los cristales de UMS presentan forma acicular con fuerte birrefringencia y compensación negativa<sup>17</sup> (fig. 2). Esta técnica permite la observación de cristales en el líquido sinovial entre el 90 y

100% de las muestras durante el episodio agudo, y en el 80% de las muestras de líquido sinovial de articulaciones previamente afectadas<sup>18</sup>.

Desde los primeros criterios diagnósticos de 1963, se han elaborado varias propuestas que se aplican a la fase aguda o a la fase intercrítica de la enfermedad (tabla 2). Actualmente los criterios Eular publicados en el año 2006<sup>14</sup> se mantienen vigentes tras la actualización del año 2016 (tabla 3). En situaciones excepcionales en las que el estudio del líquido sinovial no es posible se puede sustentar la sospecha diagnóstica en base a otros criterios clínicos y analíticos. Este hecho ha sido refrendado por un estudio comparativo que valoró la validez diagnóstica de los criterios diagnósticos, omitiendo la visualización de cristales<sup>19</sup>.

El líquido sinovial de la artritis gotosa aguda suele tener aspecto inflamatorio (filancia reducida y coloración amarillo opaca) y un recuento que oscila entre 2.000 y 75.000 células/mm<sup>3</sup> de predominio polimorfonuclear. Sin embargo, no es infrecuente encontrar cifras superiores a las 100.000 células<sup>20</sup> que plantean el diagnóstico diferencial con la artritis séptica. Para el estudio del líquido sinovial la muestra debe analizarse en fresco para evitar la desecación celular<sup>21</sup>. El establecimiento del diagnóstico de certeza en periodos intercríticos es posible pero exige una exploración muy minuciosa del líquido sinovial<sup>20,21</sup>.

Los niveles séricos de ácido úrico no son útiles en el diagnóstico de gota aguda. No es infrecuente encontrar niveles normales durante las crisis, explicándose este hecho por fenómenos de deshidratación, acidificación transitoria del pH, consumo de alcohol o una consecuencia de la activación de IL-6 en el proceso inflamatorio agudo<sup>22</sup>.

En cuanto a pruebas de imagen, la radiología simple permite ver un aumento de partes blandas en la fase aguda, mientras que en fases más avanzadas permite reconocer la presencia de tofos (formaciones radioopacas heterogéneas periarticulares) y también disrupciones de la cortical ósea que coinciden con la proliferación del infiltrado inflamatorio, y que característicamente dibujan una lesión lítica de aspecto redondeado conocida como "lesión en sacabocado"<sup>17,23</sup> (fig. 3).

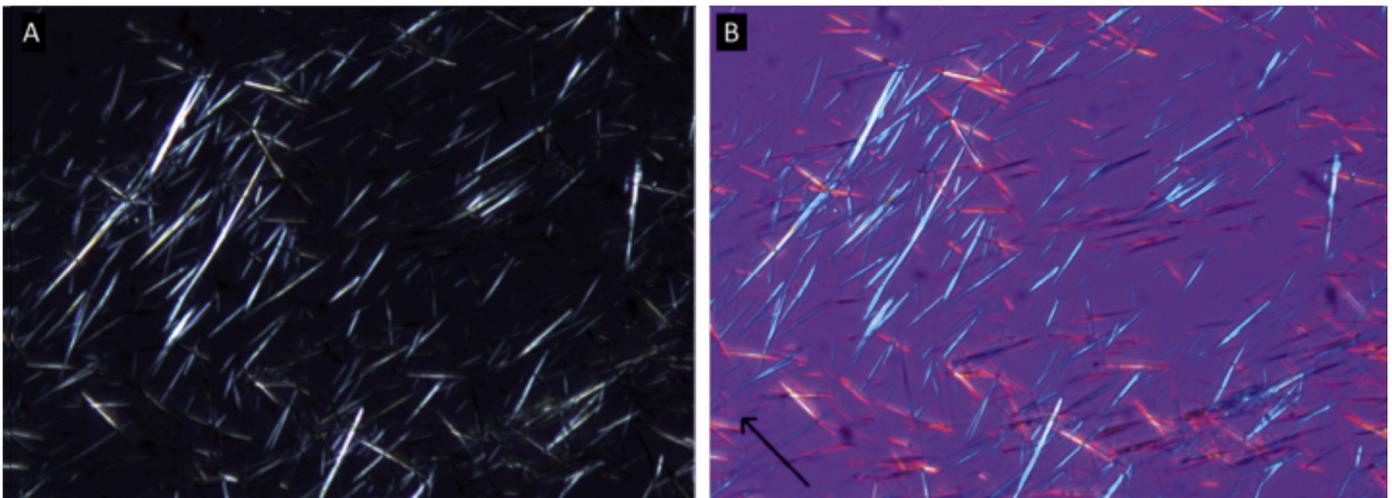


Fig. 2. A. Cristales de urato monosódico monohidratado, observados mediante luz polarizada (campo oscuro). B. misma imagen utilizando el compensador. La flecha indica la dirección del eje del compensador.

**TABLA 2**  
**Comparación entre los distintos criterios para el diagnóstico de gota**

Criterios de Roma, 1963	Criterios de Nueva York, 1966	Criterios de la AAR, 1977	Criterios de México, 2010	Criterios de Holanda, 2010
Uricemia > 7 mg/dl	Uricemia > 7 mg/dl	Presencia de tofos	> 1 brote de artritis	Sexo masculino
Presencia de tofos	Presencia de tofos	Presencia de cristales de UMS en LS	Artritis no poliarticular	Un episodio de artritis
Presencia de cristales de UMS en LS	Presencia de podagra	Cumplir 6/10 subcriterios clínicos o analíticos	Progresión inflamatoria rápida, < 24 horas	Progresión reciente
Historia de dolor e inflamación articular de inicio súbito y resolución en menos de 2 semanas	Respuesta favorable a colchicina		Podagra	Eritema articular
			Eritema	Compromiso de la primera metatarsofalángica
			Tarsitis unilateral	Hipertensión arterial
			Presencia de tofos	Uricemia > 5,88 mg/dl
			Hiperuricemia	
Se establece el diagnóstico con 2 criterios	Se establece el diagnóstico con 2 criterios o solamente con el hallazgo de cristales de UMS en LS	Se establece el diagnóstico con 2 criterios	Se establece el diagnóstico con 4 criterios	Se establece el diagnóstico con 5 criterios
Se aplican en la fase aguda	Se aplican en la fase aguda	Se aplican en la fase aguda	Se aplican en la fase intercrítica	Se aplican en la fase intercrítica

AAR: Asociación Americana de Reumatología; LS: líquido sinovial; UMS: urato monosódico.

**TABLA 3**  
**Recomendaciones para el diagnóstico de gota**

Recomendación	Fuerza de recomendación	Intervalo de confianza 95%
La demostración de cristales de UMS en líquido sinovial o aspirado tofáceo establece el diagnóstico definitivo de gota	96	93-100
En presencia de un cuadro de podagra recurrente, el diagnóstico de gota es probable pero no definitivo	95	91-98
En brotes artríticos agudos de rápida instalación, dolor severo, tumefacción en un periodo de 6 a 12 horas es altamente sugestivo de inflamación por depósito de microcristales, pero no específico de gota	88	80-96
En sujetos con inflamación articular no filiada se recomienda un estudio de cristales en líquido sinovial	90	83-97

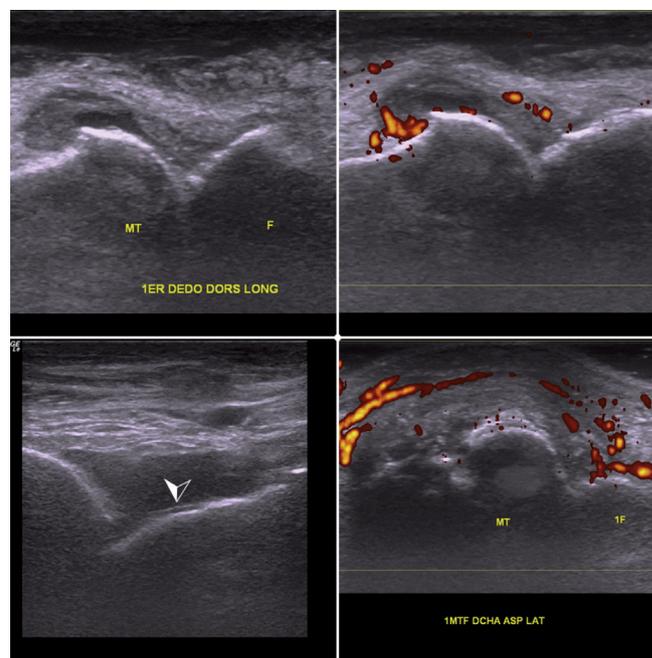
UMS: urato monosódico.  
Adaptado de Zhang W, et al<sup>14</sup>.



**Fig. 3.** A. Lesión "en sacabocado" en el extremo proximal y distal del quinto metacarpiano. B. La misma lesión a nivel de las articulaciones metatarsofalángicas de los primeros dedos de ambos pies. C. Depósitos periarticulares de urato monosódico en un paciente con gota tofácea en la región flexora del primer dedo de la mano.

La ecografía demuestra un aumento del líquido y proliferación sinovial desordenada<sup>24,25</sup>. Además, permite identificar imágenes hiperecoicas intrasinoviales en forma de conglomerados que representan la aglutinación de depósitos de microcristales<sup>25,26</sup>. Finalmente, un signo relativamente característico, aunque no patognomónico de la gota, es la visualización de una línea hiperecoica que separa el líquido sinovial del cartílago articular<sup>27</sup>. Esta línea sigue el contorno de la superficie cortical adyacente, dejando una imagen de doble contorno, aspecto que le da el nombre a dicho hallazgo (fig. 4).

Recientemente se ha reconocido el valor de la tomografía computarizada de energía dual<sup>28</sup> por su capacidad de detectar depósitos de UMS en articulaciones, incluso sin otros



**Fig. 4.** Estudios ultrasonográficos. Arriba: primera metatarsofalángica de un paciente con podagra, aspecto dorsal. A la izquierda la imagen en escala de grises y a la derecha mostrando la detección de señal power Doppler. Abajo izquierda: sinovitis en la articulación tibioastragalina. La cabeza de la flecha señala el signo del "doble contorno". Abajo derecha: corte longitudinal de la articulación metatarsofalángica del primer dedo de un paciente durante un brote agudo de gota. La imagen muestra captación power Doppler intensa tanto articular como a nivel del aparato tendinoso extensor y de las partes blandas adyacentes.

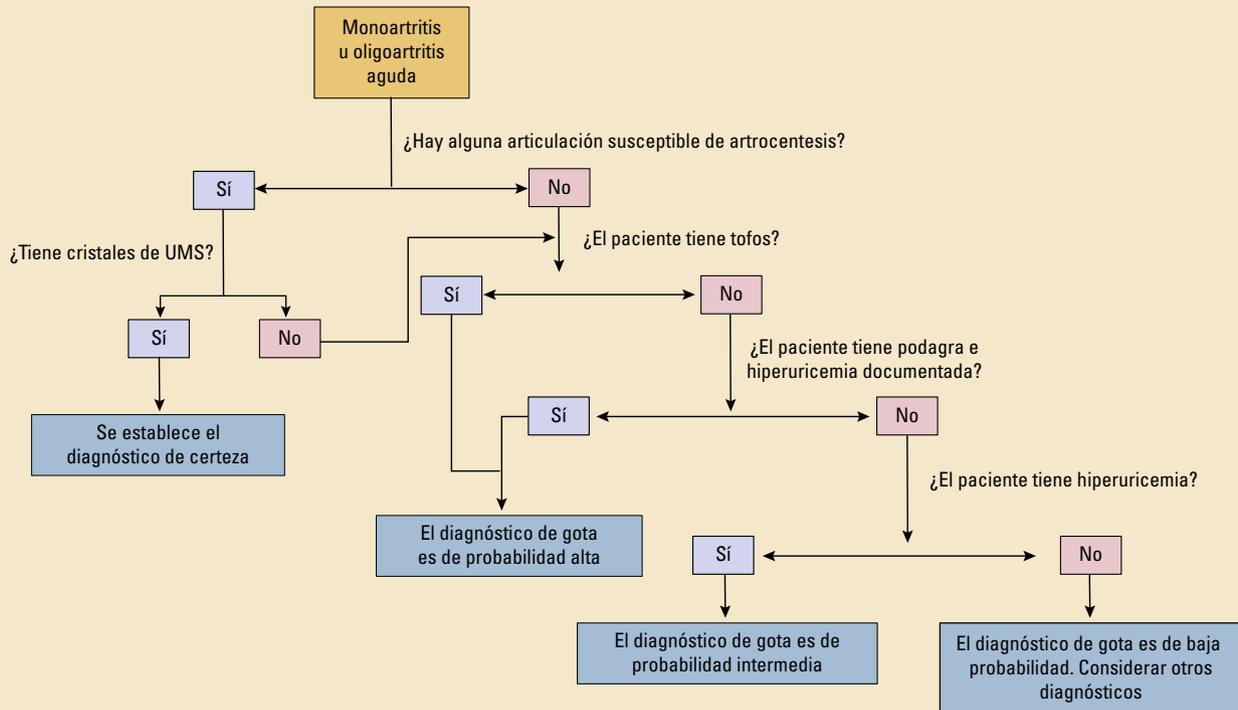


Fig. 5. Propuesta de algoritmo diagnóstico de artritis gotosa aguda.

signos inflamatorios, haciendo viable el diagnóstico en periodos intercríticos.

En la práctica clínica, se debe seguir un algoritmo diagnóstico (fig. 5), y tener siempre en cuenta los diagnósticos diferenciales, fundamentalmente la artritis infecciosa<sup>29</sup>. Otros diagnósticos diferenciales incluyen artritis por pirofosfato, artritis inflamatorias autoinmunes y las infecciones de tejidos blandos periarticulares. La artritis infecciosa es la urgencia reumatológica por excelencia. La evolución puede ser más larvada que la de la artritis gotosa, pero las manifestaciones clínicas (eritema, calor local, tumefacción y dolor) son indistinguibles. Por otra parte, la presencia de fiebre no excluye el diagnóstico de gota a favor de artritis séptica. Desde la perspectiva analítica, los reactantes de fase aguda clásicos como el fibrinógeno, la proteína C reactiva y la VSG no sirven para discriminar ambos diagnósticos. Estudios recientes sugieren que la procalcitonina sérica podría tener un valor decisivo en la discriminación diagnóstica<sup>30</sup>. Finalmente, la relativa baja sensibilidad de la tinción de Gram para la detección de gérmenes en el líquido sinovial que se estima en menos del 60% hace que la utilidad de esta prueba en el diagnóstico diferencial sea baja cuando el resultado es estéril.

## Tratamiento

Entendiendo la gota como una enfermedad curable, el objetivo final del tratamiento es disolver los cristales de UMS depositados en los tejidos. Esto se consigue con un descenso y normalización prolongada de la uricemia.

El objetivo específico del tratamiento de la gota depende de la fase clínica en la que se encuentre el paciente. Durante la fase aguda, el objetivo es el control sintomático y el retorno a la actividad habitual, mientras que en el periodo intercrítico, el objetivo del tratamiento es la normalización de la uricemia y la prevención de nuevos brotes y del daño estructural<sup>17</sup>.

La educación del paciente gotoso es una pieza fundamental para el éxito del tratamiento. Deben recibir información específica sobre su enfermedad, recomendaciones dietéticas y hábitos saludables (abandono del consumo de alcohol, dieta pobre en purinas, realización de ejercicio y el control de peso). Es también muy importante enseñar a los pacientes a identificar y manejar los episodios agudos de gota. Por último, la educación debe incidir en prevenir la pérdida de adherencia al tratamiento, que es el elemento clave que más influye en la cronicidad y recidiva de la enfermedad a largo plazo<sup>14,17,31</sup>.

Asimismo, es importante identificar el consumo crónico de fármacos que provocan hiperuricemia y procurar su retirada o sustitución. Esto es particularmente importante en pacientes con hiperuricemia e hipertensión arterial y que son usuarios de diuréticos. En estos pacientes, el reemplazo por un antihipertensivo con ligera actividad uricosúrica como losartán parece ser una alternativa válida<sup>32,33</sup>.

## Fase aguda

El tratamiento se basa en el uso de colchicina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides sistémicos o corticoides intraarticulares<sup>31</sup>. Dependiendo de las circunstancias

de cada caso y procurando individualizar los tratamientos, estos fármacos se pueden administrar por separado o en combinación.

El tratamiento clásicamente utilizado para la artritis gotosa aguda es colchicina. La pauta recomendada actualmente es de 1 mg, seguida de una dosis de 0,5 mg una hora más tarde<sup>31</sup> el primer día y proseguir con una dosis diaria de 0,5 a 2 mg/día. Una vez resuelto el proceso agudo, la dosis puede mantenerse en 0,5 mg/día durante 6 meses de forma profiláctica.

Como parte del tratamiento agudo, se recomienda la administración de AINE en combinación con colchicina<sup>31,34,35</sup>. No existen estudios comparativos que demuestren la superioridad de un antiinflamatorio frente a otro, ni tampoco la comparación del efecto frente a colchicina o glucocorticoides. La administración de antiinflamatorios en la fase aguda debe seguir las consideraciones de seguridad habituales para estos fármacos<sup>31,34,35</sup>.

Los corticoides sistémicos han demostrado eficacia en las crisis agudas de gota, y son una opción razonable en caso de contraindicación para el uso de AINE. La pauta recomendada es de 30-35 mg/día de prednisona o equivalentes durante 3 a 5 días<sup>31</sup>. El uso de corticoides debe hacerse con precaución en pacientes con diabetes. En un estudio reciente realizado en pacientes diabéticos con brotes de gota y mal control glucémico, se demostró que dosis de corticoides inferiores a las recomendadas controlan los síntomas inflamatorios de forma satisfactoria<sup>36</sup>.

La administración de corticoides locales intraarticulares suele reservarse para pacientes con contraindicaciones al uso de corticoides sistémicos, AINE o colchicina, en un brote monoarticular y en una articulación de fácil acceso. En un estudio en pacientes con restricciones al uso de AINE, se demostró que el uso de corticoides locales era equivalente a los corticoides sistémicos en pacientes con monoartritis gotosa aguda<sup>37</sup>.

Hay otros fármacos que han demostrado eficacia en esta fase de la gota, y que pueden utilizarse cuando todos los anteriores están contraindicados o su uso supone un riesgo no asumible. Entre ellos está un análogo de hormona adrenocorticotropa (ACTH) y los inhibidores de la IL-1 como anakinra<sup>38</sup>. La administración de 40 UI de hormona ACTH ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia comparable a indometacina y triamcinolona parenteral en el manejo de los brotes agudos<sup>39</sup>.

#### Fase intercrítica

En cualquier paciente, tras una crisis aguda de gota debe pautarse durante 6 meses un tratamiento profiláctico de nuevas crisis. Esta indicación es especialmente importante cuando se va a iniciar un tratamiento hipouricemiante. Para ello está aprobada y ha demostrado eficacia la administración de colchicina en dosis de 0,5 mg-1 mg al día. No se ha identificado beneficio adicional al prescribir colchicina más allá de los 6 primeros meses<sup>14</sup>.

La recomendación de iniciar tratamientos hipouricemiantes está establecida en pacientes con brotes recurrentes, tofos o artropatía gotosa. Los fármacos hipouricemiantes deben iniciarse alejados en el tiempo de las crisis agudas, y siempre en dosis bajas. El objetivo analítico es alcanzar y mantener niveles crónicos de uricemia inferiores a 6 mg/dl. Para acelerar la disolución de los tofos y distanciar la aparición de brotes se recomienda alcanzar cifras menores<sup>31</sup>.

En la actualidad, en España, disponemos de tres fármacos para el tratamiento de la hiperuricemia: alopurinol, febuxostat y benzbromarona (tabla 4). No existen estudios con nivel de evidencia alto que demuestren la superioridad de uno sobre otro<sup>40</sup>, por lo que su uso está determinado por las características de cada caso.

Alopurinol es el fármaco hipouricemiante con el que se dispone de mayor experiencia. Está indicado para la normalización de la uricemia. Se debe administrar tan pronto se resuel-

TABLA 4

#### Comparación de los tratamientos hipouricemiantes.

Agente farmacológico	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	Indicación	Precauciones	Observaciones
Alopurinol	100 mg/día	100-700 mg/día	Hiperuricemia sintomática, gota tofácea y artropatía gotosa	Ajustar en función del aclaramiento renal No administrar en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min	Ajuste de dosis a 1,5 mg/ml/min de aclaramiento de creatinina
Febuxostat	80 mg/día	80-120 mg/día	Hiperuricemia sintomática, gota tofácea y artropatía gotosa, en pacientes con deterioro de la función renal, fracaso terapéutico, intolerancia o alergia al alopurinol	No administrar en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min	No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada
Benzbromarona	50 mg/día	50-200 mg/día	Hiperuricemia sintomática, gota tofácea y artropatía gotosa, en pacientes con deterioro de la función renal, fracaso terapéutico, intolerancia o alergia al alopurinol	No administrar en insuficiencia hepática. Administrar con precaución en insuficiencia renal	Valorar su uso combinado con alopurinol cuando este fármaco no haya conseguido la diana terapéutica analítica en monoterapia
Lisinurad	200 mg/día	200 mg/día	Hiperuricemia sintomática, gota tofácea y artropatía gotosa, en pacientes con deterioro de la función renal, fracaso terapéutico, intolerancia o alergia al alopurinol	No administrar en pacientes con insuficiencia renal grave	Uso combinado con alopurinol.
Pegloticasa	8 mg/2 semanas	8 mg/2-4 semanas	Gota tofácea severa con deterioro significativo de la calidad de vida y fracaso del objetivo terapéutico con el resto de fármacos disponibles		Vigilar la posibilidad de pérdida de eficacia por el desarrollo de anticuerpos contra el fármaco.

va el brote agudo, en dosis bajas (100 mg/día) con incrementos de 100 mg cada 2-4 semanas en función de la respuesta analítica<sup>31</sup>. Aunque la dosis habitual es de 300 mg/día, se puede incrementar en caso de no alcanzar el objetivo. En más del 75% de los pacientes tratados (dosis de hasta 700 mg/día) se consigue la normalización analítica<sup>41</sup>. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal, ajustando la dosis al aclaramiento de creatinina.

Febuxostat es otro inhibidor de xantina oxidasa con efecto reductor de las cifras de ácido úrico. Tiene indicación en hiperuricemia crónica con artropatía y/o tofos. La dosis habitual es de 80 mg/día, pudiendo subir a 120 mg/día. Su efecto secundario más frecuente es la elevación de transaminasas. Puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal hasta aclaramientos de 30 ml/minuto. Aunque se han descrito reacciones alérgicas cutáneas mayores con febuxostat, no existe evidencia de una reacción cruzada con alopurinol, pudiéndose utilizar en este caso<sup>42</sup>.

Benzbromarona es el único agente uricosúrico actualmente comercializado en España. Se usa en pacientes con gota tofácea o poliarticular y cuando existe contraindicación o fracaso terapéutico con los fármacos anteriores. Es de uso hospitalario y restringido a médicos especialistas en reumatología y nefrología. Se ha demostrado su eficacia en pacientes que han fracasado con el uso de alopurinol<sup>43</sup>.

Lesinurad es un uricosúrico emergente, actualmente no disponible en España, que en estudios de fase II ha demostrado resultados prometedores en combinación tanto con alopurinol como con febuxostat<sup>44</sup>.

## Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

### Introducción

El depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (CPPD) ocurre sobre todo en tejidos articulares (a nivel de los fibrocartílagos y el cartílago hialino) y también a nivel de estructuras periarticulares<sup>45</sup>). Las manifestaciones clínicas que provoca son amplias y pueden simular otras formas de artritis tanto agudas como crónicas<sup>46</sup>. Pseudogota es el término clínico acuñado para la sintomatología aguda derivada de este trastorno. Condrocálcinosis (CC) es la calcificación del cartílago articular identificada por técnicas de imagen o por histología. No siempre es secundaria al depósito de cristales de CPPD<sup>45</sup>.

### Epidemiología

La interpretación de los datos epidemiológicos de esta enfermedad es difícil debido a que con frecuencia puede cursar de forma asintomática y, por otro lado, en los estudios el diagnóstico final puede establecerse por la visualización de cristales o por la presencia de CC<sup>47</sup>.

En un estudio realizado en Reino Unido, la prevalencia de la CC en rodilla aumentaba desde un 3,7% en pacientes entre 55 y 59 años hasta un 17,5% en pacientes entre 80 y 84 años<sup>48</sup>.

Respecto a la distribución por sexos, algunos trabajos han determinado una mayor afectación en mujeres, pero estudios más recientes sugieren que el género femenino no predispone a esta patología<sup>45</sup>.

### Factores de riesgo

#### Edad

Es el factor de riesgo más importante. En el estudio Framingham se estima que a partir de los 60 años la prevalencia de CC de rodilla se duplica por cada nueva década de vida<sup>49</sup>.

#### Artrosis

Se asocia a la enfermedad por depósito de cristales de CPPD de forma independiente de la edad<sup>48</sup>. En concreto, existe asociación entre la artrosis de rodilla, carpos y articulaciones mecatarpofalángicas, pero no se ha relacionado con la artrosis de cadera<sup>50</sup>. Tampoco existe evidencia de que la presencia de CC en la rodilla se asocie con una mayor progresión radiográfica de la artrosis a este nivel<sup>51</sup>.

#### Menisectomía

Se ha descrito como factor de riesgo para CC en la rodilla; demostrándose una prevalencia de la CC cinco veces mayor en la rodilla intervenida que en la contralateral<sup>52</sup>.

#### Formas familiares

Son de una amplia heterogeneidad clínica, y el patrón de herencia es variable. Suelen caracterizarse por tener una presentación poliarticular y de inicio precoz<sup>51</sup>. Se han descrito formas clínicas específicas en familias de localizaciones diferentes. En nativos de islas de Chile se ha comunicado un síndrome consistente en displasia espondiloepifisaria tardía, braquidactilia, calcificaciones articulares por cristales de PCCD y artrosis precoz que se ha asociado con mutaciones en el gen del procolágeno tipo 2<sup>53</sup>.

Otras dos formas de enfermedad familiar se han asociado a mutaciones localizadas en el cromosoma 8q y 5p, denominadas CCAL1 y CCAL2, respectivamente. CCAL1 se asocia a artrosis precoz y CC. En CCAL2 se han detectado mutaciones en el gen ANKH, con una alteración en la actividad de estas proteínas transmembrana, cuya función es el transporte de pirofosfato intracelular al exterior celular<sup>53</sup>.

#### Enfermedades endocrinometabólicas asociadas

Algunos trastornos como el hiperparatiroidismo, la hemocromatosis, la hipofosfatasa y la hipomagnesemia se han asociado a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, pudiendo ser esta, en ocasiones, la manifestación inicial. Debido a la baja prevalencia de estas asociaciones, no se recomienda su exclusión de rutina, salvo en pacientes menores de 60 años. Para ello habría que realizar un estudio de hierro, calcio, magnesio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina<sup>54</sup>.

### Patogenia

El mecanismo fisiopatogénico es el depósito articular de cristales de CPPD que se localizan principalmente en la

zona media de la matriz del cartílago hialino y en el fibrocartílago.

Esto ocurre por la combinación de alteraciones metabólicas locales, en las concentraciones de calcio y fósforo y cambios en la matriz del cartílago articular. Es poco frecuente que los cristales de CPPD se formen en tejidos no cartilagosos<sup>46</sup>.

El pirofosfato inorgánico (PPi) tiene un papel fisiopatológico importante, inhibiendo a nivel extracelular la formación de cristales de fosfato cálcico básico (FCB) y favoreciendo la formación de los de CPPD<sup>55</sup>. El PPi del espacio extracelular proviene de la salida de los condrocitos a través de las proteínas de membrana ANKH y, por otra parte, del metabolismo del ATP que se convierte en AMP y PPi. La fosfatasa alcalina, actuando el magnesio como coenzima, hidroliza el PPi a fosfato inorgánico. Una vez formados los cristales de CPPD, estos inducen la actividad del inflamasona y la acción de la interleuquina 1 por un mecanismo similar al que ocurre en la gota<sup>46,55</sup>.

## Clínica

Es muy variada. La reunión de expertos EULAR celebrada en el año 2011 se pronunció respecto de la terminología para definir cuatro presentaciones clínicas<sup>45</sup>.

### Asintomática

Se refiere al hallazgo radiológico de CC asociado o no a artrosis.

### Artritis aguda

Este término sustituye al de “pseudogota”. Se trata de un cuadro de inicio brusco autolimitado (de 7 a 10 días) normalmente monoarticular, aunque puede presentarse con afectación oligo o poliarticular y tener un curso más subagudo<sup>45</sup>. Las localizaciones más frecuentes son la rodilla, la muñeca y las metacarpofalángicas. La reacción local puede ser muy intensa, con aumento de temperatura local, eritema y fiebre. Es importante descartar una artritis séptica con la realización de cultivos de líquido articular, y recordar que ambos cuadros pueden coexistir. Existen factores desencadenantes del episodio agudo: traumatismos, cirugías y enfermedades intercurrentes, paratiroidectomía, administración de ácido hialurónico, lavado articular, uso de factor estimulante de las colonias de granulocitos o la infusión de bifosfonatos<sup>45</sup>.

### Artritis crónica

Conocida previamente como “pseudo-artritis reumatoide”. Tiene una presentación de oligo o poliartritis bilateral crónica y, en ocasiones, simétrica que afecta a carpos y pequeñas articulaciones de las manos. En caso de que afecte a las grandes articulaciones proximales como hombros y/o caderas puede simular un cuadro de polimialgia reumática<sup>54</sup>. En ambos casos, el diagnóstico puede establecerse por el estudio del líquido sinovial, las características radiográficas y los perfiles de autoinmunidad en analítica.

### Artrosis con cristales de pirofosfato cálcico dihidratado

En estos pacientes ambas patologías aparecen de forma simultánea. Clínicamente se diferencia de la artrosis primaria en la presencia de una mayor inflamación articular, y en la afectación de articulaciones poco frecuentes como codos o radiocarpiana<sup>45</sup>.

### Otras manifestaciones

En ocasiones se pueden producir depósitos de cristales de pirofosfato concentrado (pseudotofos) de localización periarticular. Los episodios de inflamación articular también pueden ser secundarios a hemartrosis, descrito sobre todo en grandes articulaciones. Los cristales de CPPD pueden depositarse a nivel del esqueleto axial, afectando a casi la totalidad de las estructuras, como los discos intervertebrales, las articulaciones sacroilíacas, las articulaciones facetarias y los ligamentos. La sintomatología deriva del depósito de los cristales y de los episodios de inflamación aguda, llegando a originar mielopatía y compresión radicular<sup>46,54</sup>. Una entidad clinicoradiológica diferente es la calcificación del ligamento transversal del atlas que origina el síndrome de Crowned Dens, la mayoría de las veces se trata de un cuadro asintomático, pero también puede asociarse a episodios de dolor cervical agudo, rigidez y fiebre, encontrándose dentro del diagnóstico diferencial de la meningitis<sup>56</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de los cristales de CPPD en líquido sinovial o en histología. Al microscopio óptico, los cristales son polimórficos (romboides, aciculares o rectangulares) de predominio intracelular, y con luz polarizada muestran birrefringencia débil, con el compensador positiva. Para una mayor sensibilidad el estudio del líquido articular debe realizarse en fresco tras una centrifugación para aumentar la concentración de cristales<sup>46</sup>. En el episodio agudo el líquido sinovial es de aspecto y características inflamatorias, en ocasiones puede ser muy turbio, incluso presentar más de 50.000 leucocitos/ml. Los cristales también pueden visualizarse en los periodos intercríticos.

En la radiografía simple, la imagen de CC es la de un área hiperdensa puntiforme o lineal, localizada en el contorno del cartílago o fibrocartílago articular. La localización más frecuente es el menisco de la rodilla, el ligamento triangular del carpo, la cadera y la sínfisis del pubis (fig. 6). También pueden aparecer calcificaciones en tendones o ligamentos. La presencia de CC en un paciente con artritis aguda apoya el diagnóstico de enfermedad por CPPD, aunque su ausencia no lo descarta. La sensibilidad para detectar CC en la radiología simple en pacientes ya diagnosticados alcanza el 39%<sup>57</sup>.

La tomografía computadorizada también detecta calcificaciones a nivel articular, aunque su uso está menos extendido. Puede ser útil para el diagnóstico a nivel axial, donde es más difícil observar la CC por otras técnicas<sup>57</sup>. La resonancia magnética no permite una buena visualización de las calcificaciones de CPPD. La ecografía, en cambio, tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de depósitos de



**Fig. 6. A.** Imagen radiológica de condrocalcinosis en rodillas de un paciente. **B.** Imagen de calcificaciones a nivel del ligamento triangular del carpo, sugestivas de depósito por cristales de pirofosfato cálcico. **C.** Calcificaciones en el espacio articular de la sínfisis del pubis correspondientes con condrocalcinosis.

cristales de pirofosfato, en ocasiones mayor que la radiología simple<sup>57</sup>. Con la ecografía se pueden detectar distintos patrones de depósitos hiperecoicos: a) delgadas bandas hiperecoicas paralelas a la superficie del cartílago hialino; b) patrón puntiforme compuesto por varios puntos finos hiperecoicos (más frecuentes en cartílago fibroso y en tendones) y c) patrón nodular hiperecoico homogéneo causado por depósitos ovalados localizados en bursas o recesos articulares<sup>58</sup>.

## Tratamiento

Ningún fármaco ha demostrado poder modificar los depósitos de cristales de CPPD, por lo que el tratamiento actualmente es sintomático y basado en muchas ocasiones en los estudios realizados para otras artritis microcristalinas como la gota<sup>59</sup>.

Las formas asintomáticas no requieren ningún tratamiento. Se ha postulado el uso de suplementos de magnesio, sin evidencia científica, para evitar la progresión de las calcificaciones. Tampoco hay evidencia sobre el uso de probenecid u otros fármacos que modifican la concentración de pirofosfato<sup>59</sup>.

Para el tratamiento de la enfermedad por CPPD asociada a artrosis se deben seguir las mismas recomendaciones que para la artrosis primaria: educación del paciente, control del dolor y rehabilitación. En estos pacientes, la infiltración con ácido hialurónico está relativamente contraindicada por el riesgo de desencadenar episodios de inflamación aguda<sup>60</sup>.

Cuando aparece una artritis aguda se aconseja en un inicio el reposo relativo y el frío local. Si es monoarticular, se

recomienda la artrocentesis e infiltración de corticoides. En los casos oligo o poliarticulares, el tratamiento de primera línea serían los AINE, colchicina o corticosteroides orales (prednisona o equivalente en dosis de 30 mg/día en pauta corta) decidiendo de forma individualizada el tratamiento en función de las comorbilidades<sup>59</sup>.

Otros tratamientos que han demostrado eficacia son la ACTH<sup>59</sup> y anakinra (inhibidor de IL-1), estudiados para el tratamiento de episodios agudos en pacientes refractarios o con contraindicaciones a los tratamientos de primera línea<sup>61</sup>.

En pacientes con artritis crónica por CPPD, el tratamiento recomendado son los AINE, salvo que exista contraindicación. Colchicina en dosis bajas (0,5 a 1,2 mg/día) puede reducir la frecuencia de los ataques<sup>59</sup>. Metotrexato ha demostrado ser eficaz en pacientes refractarios a otros tratamientos con una dosis semanal entre 5 y 10 mg, aunque estudios más recientes no han confirmado su utilidad<sup>62</sup>.

## Otras artropatías microcristalinas

### Artropatía por depósito de cristales de fosfato cálcico básico

La artropatía por cristales de FCB puede provocar síntomas articulares o periarticulares agudos o crónicos, con preferencia por la articulación del hombro. Suelen manifestarse como una tendinitis calcificada del manguito rotador o como una artropatía destructiva. El derrame articular suele ser abundante y en la artrocentesis se observan hemartros con escasos polimorfonucleares<sup>46</sup>. Otras manifestaciones pueden ser la trocanteritis, la tendinitis del cuádriceps o la artritis aislada de la metatarsofalángica del primer dedo, simulando un cuadro de podagra en mujeres premenopáusicas.

Los cristales de FCB tienen un tamaño inferior al límite de resolución del microscopio óptico, y carecen de birrefringencia (requieren tinción con rojo de alizarina), lo que hace muy difícil su diagnóstico<sup>46</sup>. El tratamiento se basa en los AINE o la infiltración local con glucocorticoides. En ocasiones pueden responder a colchicina<sup>63</sup>.

### Artropatía por depósito de cristales de oxalato cálcico

Las alteraciones, genéticas o adquiridas, en el metabolismo del oxalato, provocan hiperoxalemia, hiperoxaluria y diseminación de cristales de oxalato cálcico (OC) en las articulaciones, médula ósea, miocardio y riñón<sup>63</sup>. Se han descrito formas secundarias en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con un tipo específico de filtración de hemodiálisis, y también en relación con cuadros de malabsorción intestinal. Los depósitos de OC suelen localizarse en los dedos de las manos y en las arterias digitales. Suelen producir artritis similar a la gota, aunque con una respuesta parcial a los AINE. La identificación de los cristales típicos (generalmente bipiramidales con fuerte birrefringencia positiva) en líquido sinovial permite diagnosticar la artritis<sup>63</sup>.

## Artropatía por depósito de cristales de hidroxipatita

Los cristales de hidroxipatita (HA) forman parte del hueso normal y también constituyen la mayoría de las calcificaciones heterópicas del organismo (como las calcificaciones post-traumáticas, o las de la dermatomiositis o la esclerosis sistémica limitada).

La artropatía por cristales de HA se debe al depósito sobre todo en estructuras periarticulares. Es común la afectación del hombro, principalmente del tendón supraespinoso, tendón bicipital o la bursa subacromial, pero también se pueden afectar caderas, rodillas o muñecas<sup>64</sup>. Provocan dolor, a veces de inicio súbito e intenso en la articulación afectada (quizás por rotura de la calcificación), y a veces crónico y persistente. El tratamiento se realiza con AINE e inyección local con glucocorticoides. En formas crónicas es factible usar la aspiración percutánea de la calcificación o su fragmentación mediante ondas de choque, pero con resultados variables<sup>63</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388(10055):2039-52.
2. Kuo CF, Grainger MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-62.
3. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Ibáñez-Nolla J. Resource use and economic impact of patients with gout: a multicenter, population-wide study. *Reumatol Clin*. 2013;9(2):94-100.
4. Chen C, Lü J-M, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (xor) inhibitors: an overview. *Med Sci Monit*. 2016;22:2501-12.
5. ●● Pérez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*. 2015;32(1):31-41.
6. Rock KL, Kataoka H, Lai J-J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):13-23.

7. Merriman TR, Choi HK, Dalbeth N. The genetic basis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(2):279-90.
8. Aune D, Norat T, Vatten LJ. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. 2014;53(8):1591-601.
9. Gutman A. Gout. En: Beeson P, McDermott W, editors. *Textbook of medicine*. 12ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1958. p. 595.
10. Vela Casasepère P. *Manual SER de enfermedades reumáticas*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 85-90.
11. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2688-96.
12. Peláez-Ballestas I, Hernández Cuevas C, Burgos-Vargas R, Hernández Roque L, Terán L, Espinoza J, et al. Diagnosis of chronic gout: evaluating the american college of rheumatology proposal, European league against rheumatism recommendations, and clinical judgment. *J Rheumatol*. 2010;37(8):1743-8.
13. Taylor WJ, Shewchuk R, Saag KG, Schumacher HR, Singh JA, Grainger R, et al. Toward a valid definition of gout flare: results of consensus exercises using Delphi methodology and cognitive mapping. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):535-43.
14. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1301-11.
15. Chen LX, Schumacher HR. Current trends in crystal identification. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):171-3.
16. Wallace SL, Robinson H, Masi AT, Decker JL, McCarty DJ, Yü TF. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum*. 1977;20(3):895-900.
17. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318-28.
18. Pérez Ruiz F. *Manual SER de Enfermedades Reumáticas*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 489-95.
19. Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(1):22-4.
20. Martínez-Castillo A, Núñez C, Cabiedes J. Synovial fluid analysis. *Reum Clin*. 2010;6:316-21.
21. Gatter RA, Andrews RP, Cooley DA, Fiechtner JJ, Minna DA, Phelps P, et al. American college of rheumatology guidelines for performing office synovial fluid examinations. *J Clin Rheumatol*. 1995;1(3):194-6.
22. Tsutani H, Yoshio N, Ueda T. Interleukin 6 reduces serum urate concentrations. *J Rheumatol*. 2000;27(2):554.
23. Durcan L, Grainger R, Keen HI, Taylor WJ, Dalbeth N. Imaging as a potential outcome measure in gout studies: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):570-9.
24. Naredo E, Uson J, Jiménez-Palop M, Martínez A, Vicente E, Brito E, et al. Ultrasound-detected musculoskeletal urate crystal deposition: which joints and what findings should be assessed for diagnosing gout? *Ann Rheum Dis*. 2013;
25. Das S, Ghosh A, Ghosh P, Lahiri D, Sinhamahapatra P, Basu K. Sensitivity and specificity of ultrasonographic features of gout in intercritical and chronic phase. *Int J Rheum Dis*. En prensa 2016.
26. Thiele RG, Schlesinger N. Ultrasonography shows disappearance of monosodium urate crystal deposition on hyaline cartilage after sustained normouricemia is achieved. *Rheumatol Int*. 2010;30(4):495-503.
27. Thiele RG, Schlesinger N. Diagnosis of gout by ultrasound. *Rheumatol Oxf Engl*. 2007;46(7):1116-21.
28. Furlow B. Dual-energy computed tomography. *Radiol Technol*. 2015;86(3):301ct-21ct.
29. Guillen C, Grandal M, Velázquez C, Maldonado V, Vázquez M. Guía de manejo diagnóstico y terapéutico de la artritis séptica en urgencias. *Arch Med*. 2013;9(2):1-10.
30. Guillen Astete C, Medina Quiñones C, Bachiller Corral J. Valor de la procalcitonina en el diagnóstico diferencial de la monoartritis microcristalina e infecciosa. *Emergencias*. 2013;25:237-8.
31. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. En prensa 2016.
32. Kim KY, Ralph Schumacher H, Hunsche E, Wertheimer AI, Kong SX. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther*. 2003;25(6):1593-617.
33. Fravel MA, Ernst ME. Management of gout in the older adult. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(5):271-85.
34. van Durme CMPG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD010120.
35. Khanna PP, Gladue HS, Singh MK, FitzGerald JD, Bae S, Prakash S, et al. Treatment of acute gout: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(1):31-8.
36. Guillen Astete C, Boteanu A, Villarejo Botija M. Comparison of low doses of systemic corticosteroids therapy in diabetic patients with oligoarticular or polyarticular gout flares: an observational retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75Suppl2:373.
37. Astete CAG, Boteanu A, Zea A. SAT0502 comparison between oral or intra-articular corticoids in the management of acute gout flare in pa-

- tients with chronic renal failure. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(Suppl 2):774-774.
38. Dumusc A, So A. Interleukin-1 as a therapeutic target in gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):156-63.
  39. Siegel LB, Alloway JA, Nashel DJ. Comparison of adrenocorticotropic hormone and triamcinolone acetonide in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1994;21(7):1325-7.
  40. Castrejon I, Toledano E, Rosario MP, Loza E, Pérez-Ruiz F, Carmona L. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2015;35(7):1127-37.
  41. Reinders MK, Haagsma C, Jansen TLTA, van Roon EN, Delsing J, van de Laar M, et al. A randomised controlled trial on the efficacy and tolerability with dose escalation of allopurinol 300-600 mg/day versus benz-bromarone 100-200 mg/day in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):892-7.
  42. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1957-9.
  43. Reinders MK, van Roon EN, Jansen TLTA, Delsing J, Griep EN, Hoekstra M, et al. Efficacy and tolerability of urate-lowering drugs in gout: a randomised controlled trial of benzbromarone versus probenecid after failure of allopurinol. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(1):51-6.
  44. Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad combined with allopurinol: randomized, double-blind, placebo-controlled study in gout subjects with inadequate response to standard of care allopurinol (a US-based study). *Arthritis Rheumatol.* En prensa 2016.
  45. ●● Zhang W, Doherty M, Bardin T, Barskova V, Guerne P-A, Jansen TL, et al. **European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis.** *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):563-70.
  46. Ea H-K, Lioté F. Diagnosis and clinical manifestations of calcium pyrophosphate and basic calcium phosphate crystal deposition diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(2):207-29.
  47. Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease: a review of epidemiologic findings. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(2):133-9.
  48. Neame RL, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):513-8.
  49. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel W, Meenan RF. The prevalence of chondrocalcinosis in the elderly and its association with knee osteoarthritis: the Framingham Study. *J Rheumatol.* 1989;16(9):1241-5.
  50. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Evidence of a systemic predisposition to chondrocalcinosis and association between chondrocalcinosis and osteoarthritis at distant joints: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res.* 2013;65(7):1052-8.
  51. Abhishek A, Doherty M. Epidemiology of calcium pyrophosphate crystal arthritis and basic calcium phosphate crystal arthropathy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014;40(2):177-91.
  52. Doherty M, Watt I, Dieppe PA. Localised chondrocalcinosis in post-meniscectomy knees. *Lancet Lond Engl.* 1982;1(8283):1207-10.
  53. Netter P, Bardin T, Bianchi A, Richette P, Loeuille D. The ANKH gene and familial calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2004;71(5):365-8.
  54. Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium pyrophosphate deposition disease. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2575-84.
  55. Ea H-K, Lioté F. Advances in understanding calcium-containing crystal disease. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(2):150-7.
  56. Roverano S, Ortiz AC, Ceccato F, Paira SO. Calcification of the transverse ligament of the atlas in chondrocalcinosis. *J Clin Rheumatol.* 2010;16(1):7-9.
  57. Magarelli N, Amelia R, Melillo N, Nasuto M, Cantatore F, Guglielmi G. Imaging of chondrocalcinosis: calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) crystal deposition disease -- imaging of common sites of involvement. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(1):118-25.
  58. Frediani B, Filippou G, Falsetti P, Lorenzini S, Baldi F, Acciai C, et al. Diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease: ultrasonographic criteria proposed. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(4):638-40.
  59. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Guerne P-A, Jansen TL, et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):571-5.
  60. Ali Y, Weinstein M, Jokl P. Acute pseudogout following intra-articular injection of high molecular weight hyaluronic acid. *Am J Med.* 1999;107(6):641-2.
  61. Ottaviani S, Brunier L, Sibilia J, Maurier F, Ardizzone M, Wendling D, et al. Efficacy of anakinra in calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis: a report of 16 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine.* 2013;80(2):178-82.
  62. Finckh A, Mc Carthy GM, Madigan A, Van Linthoudt D, Weber M, Neto D, et al. Methotrexate in chronic-recurrent calcium pyrophosphate deposition disease: no significant effect in a randomized crossover trial. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):458.
  63. Terkeltaub R. Calcium crystal disease: calcium pyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate. En: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Mc Innes IB, O' Dell JR, editors. *Kelley's textbook of rheumatology.* 9<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 1576-96.
  64. García GM, McCord GC, Kumar R. Hydroxyapatite crystal deposition disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2003;7(3):187-93.