

Nueva dimensión en la terapéutica de las enfermedades asociadas a cristales.

Prof . Dr. Juan José Scali.

**Jefe de Unidad de
Reumatología/Osteología**

Hospital Durand CABA

Que es un cristal?

- Resultado de un fenomeno natural que hace formatos espaciales en 3 dimensiones, en forma ordenada
- En que se diferencia un cristal de un vidrio?

El Vidrio es un liquido es estado solido.
Hay 2 elementos en la naturaleza :
-**amorfos**: agua, vidrio, etc y,
-**cristales**:

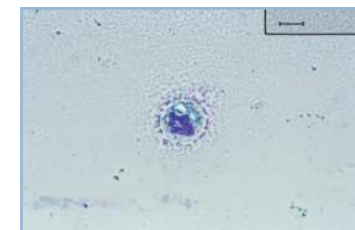


Artritis Cristalicas: GRUPO DE ENFERMEDADES

CARACTERIZADAS POR EL DEPÓSITO DE CRISTALES EN EL ESPACIO INTRAARTICULAR Y EN TEJIDOS BLANDOS GENERANDO INFLAMACIÓN Y LESIÓN



- Una Artritis puede resultar del depósito intra-articular de cristales: urato monosódico, pirofosfato dihidratado de Ca, fosfato básico de Ca (apatita), y raramente, otras como cristales de Oxalato de Ca, etc.
- **Diagnostico : requiere analisis del líquido sinovial**
- **Microscopio de luz polarizada:** se utiliza específicamente para identificarlos; los cristales de fosfato básico de Ca son de tamaño ultramicroscópico y requieren otros métodos.
- Los Cristales pueden ser engullidos por los GB o pueden ser extracelulares.
- La presencia de cristales no excluye la posibilidad de infección simultánea u otra forma de artritis inflamatoria.





**Gota por pirofosfato de Ca:
calcificaciones
localizadas en menisco y
cartilago articular de
rodilla**



**Gota por pirofosfato:
Condrocalcinosis en
meniscos y cartilagos
articulares de rodilla**

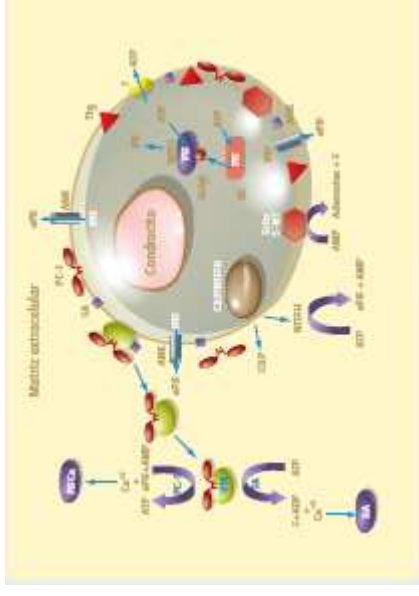


FIGURA 13.3. Mecanismos de regulación del piruvato de calcio y fosfato en los condrocitos del cartilago articular. Las enzimas que actúan en la regulación del piruvato en los condrocitos incluyen la glicoproteína de las células plasmáticas-1 (GPC-1), nucleótido trifosfatotranslocasas (NNTF), proteína de la capa media del cartilago (COP), nucleótido piruvato-3-fosforiltransferasa-3 (NPT3), tromanglutaminasa (TAg), canal de piruvato de la proteína ANK y 5-nucleótida (Ecto 5'-NT). Las enzimas que actúan en la regulación del fosfato incluyen la fosfatasa alcalina y la 5-nucleótida (Ecto 5'-NT).

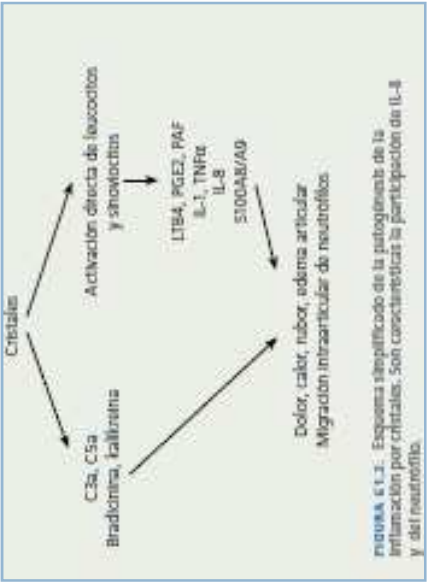
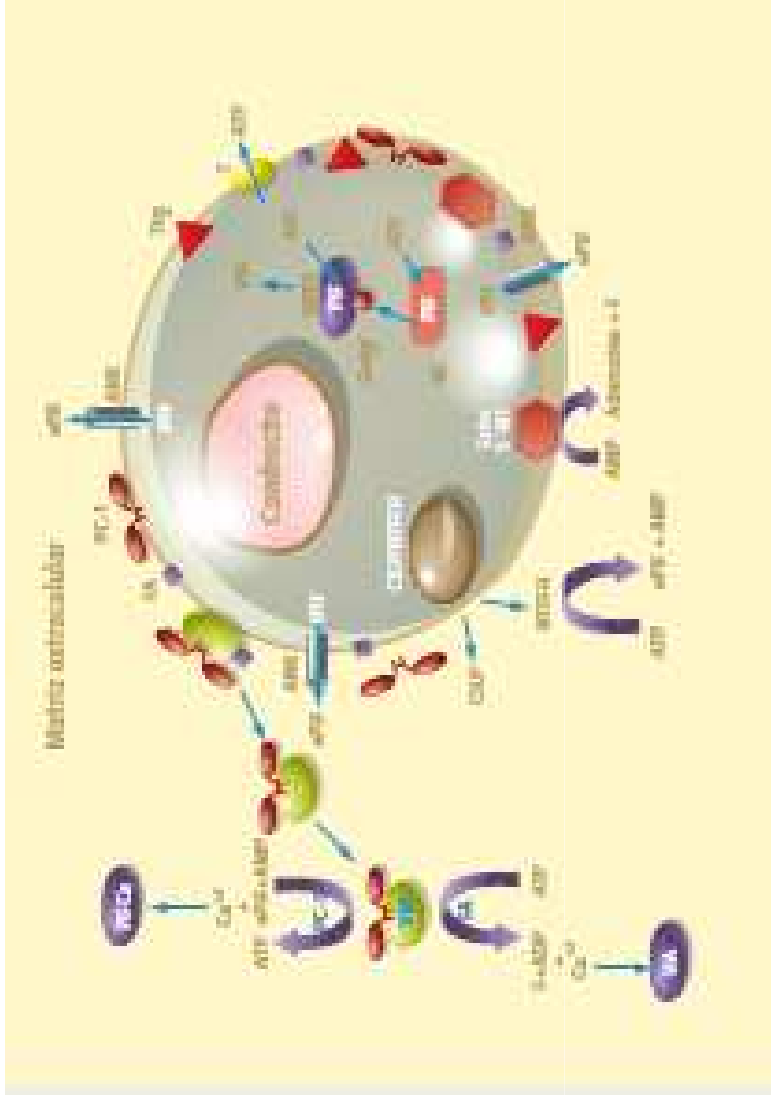


FIGURA 13.2. Esquema simplificado de la patogénesis de la inflamación por cristales. Son connotaciones la participación de IL-8 y del neutrófilo.

Tipos de cristales asociados...



- ❑ **Urato monosódico.**
- ❑ **Pirofosfato de calcio.**
- ❑ **Fosfatos cálcicos básicos:**
 - ❑ (hidroxiapatita, fosfatos octocálcico y tricálcico).
- ❑ **Colesterol.**
- ❑ **Corticosteroides.**
- ❑ **Oxalato de calcio.**
- ❑ **Hemoglobina, hematoidina**

Líquido articular: cristales y material birrefringente

cristal	Tamaño(μ)	forma	birrefringencia	elongación	tinción
Urato monosódico	2-20	Agujas,bastones	intensa	negativa	De galanta
Pirofosfato de Ca	2-10	Romboides, cuadrados	Debil/ausente	(+)debil/ausente	Rojo Alizarina
Hidroxiapatita	5-20	Esferulas, masas polimorficas	ausente	ausente	HEM/EOS rojo alizarina
Oxalato de Ca	2-10	Bipiramidal cuadrado,badajo, polimorfos	Intensa/ausente	Positiva fuerte o ausente	Pizzolato, rojo de alizarina

Líquido articular: cristales y material birrefringente

cristal	tamaño	forma	birrefringencia	Elongación	tinción
Charcot-Leyden	17-25	Bipiramidales hexagonales	intensa	(+) o (-)	HEM/EOSINA
Paraproteínas Inmunoglobulinas	30-40	Bastones, polígonos rectángulos	intensa	(+) o (-)	HEM/EOSINA
Hematoidina hemoglobina	10-12	rectángulos	intensa	(+) o (-)	Fouchet
Cuerpos	variable	variable	Intensa o ninguna	(+) o (-)	

TABLA 52.2. ASOCIACIÓN POR VARIOS CRISTALES

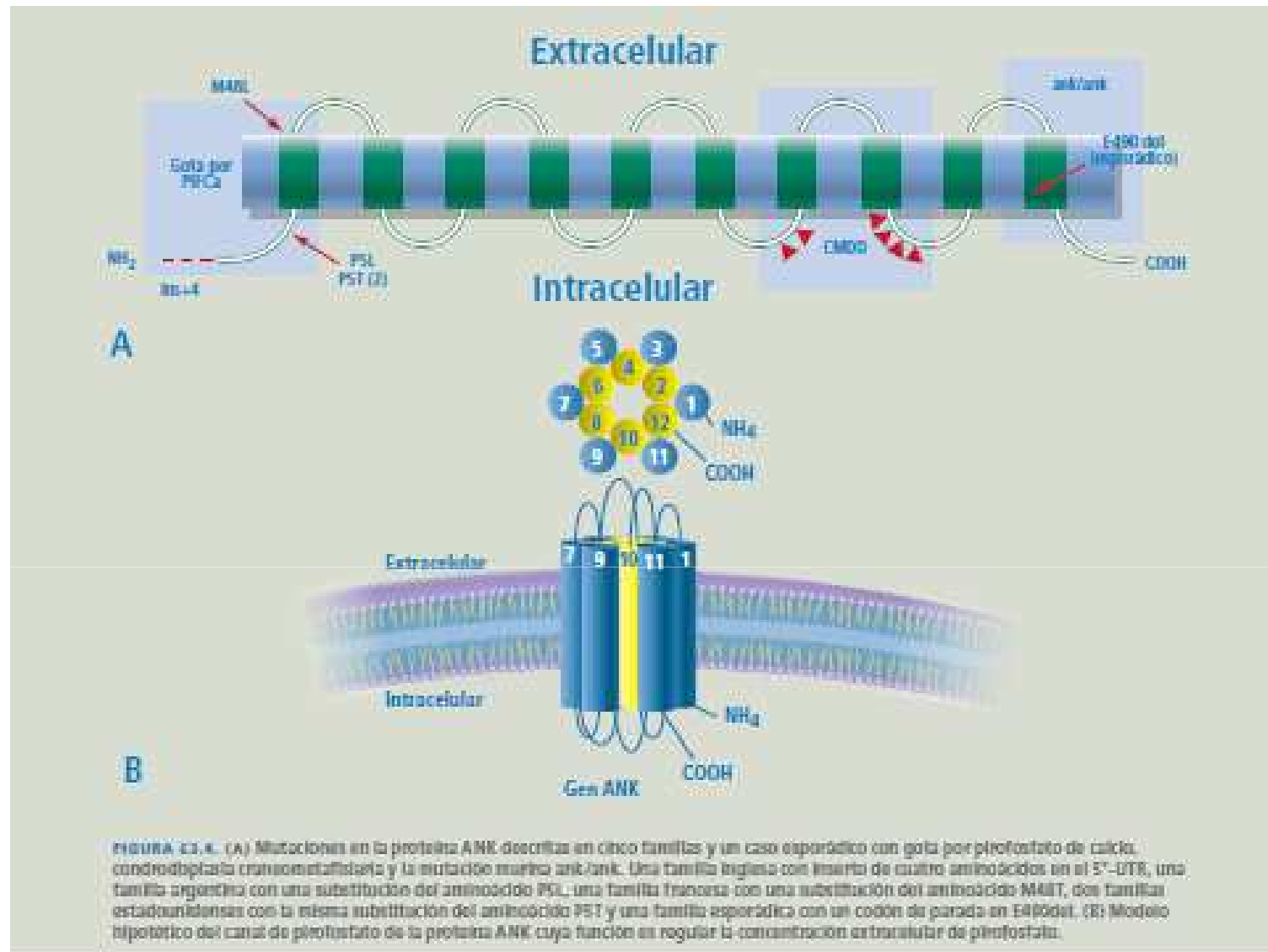
CRISTALES	ASOCIACIÓN
Prolifato de calcio + hidroxapatita	Frecuente
Prolifato de calcio + urato monohidrato	Infrecuente
Urato monohidrato + colicosal	Infrecuente
Urato monohidrato + rodolito de calcio	Infrecuente
Oxalato de calcio + prolifato de calcio	Infrecuente
Hidroxapatita + colicosal	Infrecuente

TABLA 52.3. FORMAS DE BOTAS POR OXALATO DE CALCIO

ESPORÁDICAS	FAMILIAR
Insuficiencia renal crónica diabética Enfermedades del tracto digestivo (inflamación, reseción, derivación, drenaje biliar externo) Ingestión excesiva de vitamina C Ingestión excesiva de riboflavina Intoxicación por estrogénicos Deficiencia de lactosa	Hiperparatiroidismo Tipo 1: deficiencia de actividad glomerular antiinflamatoria Tipo 2: deficiencia de glóbulos rojos en el cuerpo de hidrogenación Tipo 3: aumento en la absorción de calcio
Infección por <i>A. pyogenes</i> aguda Lesiones neoplásicas crónicas	

TABLA 52.4. FORMAS DE BOTAS POR HIBRIDOPATÍA

ESPORÁDICAS	FAMILIAR
Berriotti, tendinitis y periartritis calcárea	Berriotti, tendinitis, periartritis (Inglaterra, Estados Unidos, Argentina, Israel, España e Italia)
Asociadas con esclerodermia, dermatomiositis, síndrome de CREST, lupus eritematoso sistémico	Hombre de Milwaukee o hombre hemorrágico senil (Argentina)
Osteoartritis erosiva	Asociadas a displasias osteoarticulares Calicosal tumoral
Insuficiencia renal crónica (calcifilaxis)	Miomas osteoarticulares progresivos
Asociadas a calcificaciones neurológicas e inmunización	Calificaciones del ligamento coracoclavicular posterior
Síndrome por exceso de ingestión de alcalinos y lechis	Calificaciones arteriales infantiles
Asociadas a hiperparatiroidismo, sarcoidosis, hiperparatiroidismo, hombre de Milwaukee o hombre hemorrágico senil	



Mutaciones en la proteína ANK descritas en cinco familias y un caso esporádico con gota por pirofosfato de Ca, condrodisplasia craneometafisaria y la mutación murina ank/ank.

TABLA 67-4. FORMAS DE GOTA POR HIPERURICEMIA.

ESPECÍFICAS	FAMILIAR
<p>Bursitis, tenositis y periartritis calcificante</p> <p>Asociadas con esclerosis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico</p> <p>Osteoartritis erosiva</p> <p>Insuficiencia renal crónica (calciófilaxia)</p> <p>Asociadas a crisisfebriles reumáticas e inmunización</p> <p>Síndrome por exceso de ingestión de alcohol y leche</p> <p>Asociadas a hiperparatiroidismo, sarcoidosis, hipervitaminosis D, hombro de Milwaukee o hombro hemorrágico sero</p>	<p>Bursitis, tenositis, periartritis (Inglaterra, Estados Unidos, Argentina, Brasil, España e Italia)</p> <p>Hombro de Milwaukee u hombro hemorrágico sero (Argentina)</p> <p>Asociadas a displasias epifisarias</p> <p>Calciosis tumoral</p> <p>Miomas: miomas progresivos</p> <p>Calciófilaxia del ligamento con de vertebral posterior</p> <p>Calciificaciones articulares infantiles</p>

TABLA 67-5. FORMAS DE GOTA POR OXALATOS DE CALCIO.

ESPECÍFICAS	FAMILIAR
<p>Insuficiencia renal crónica-dialisis</p> <p>Enfermedades del riñón: cólico</p> <p>(Inflamación, resaca, demencia, síndrome biliar sistémico)</p> <p>Ingestión excesiva de vitamina C</p> <p>Ingestión excesiva de vitamina D</p> <p>Instrucción por etilenglicol</p> <p>Deficiencia de lactasa</p> <p>Infección por <i>A. pyogenes</i> mujer</p> <p>Lesiones reinales crónicas</p>	<p>Hiperocalcemia</p> <p>Tipo 1: deficiencia de albúmina glicosilada aminotransferasa</p> <p>Tipo 2: deficiencia de glicosilo reductasa glicosilado de hidrogenasa</p> <p>Tipo 3: aumento en la absorción de oxalato</p>

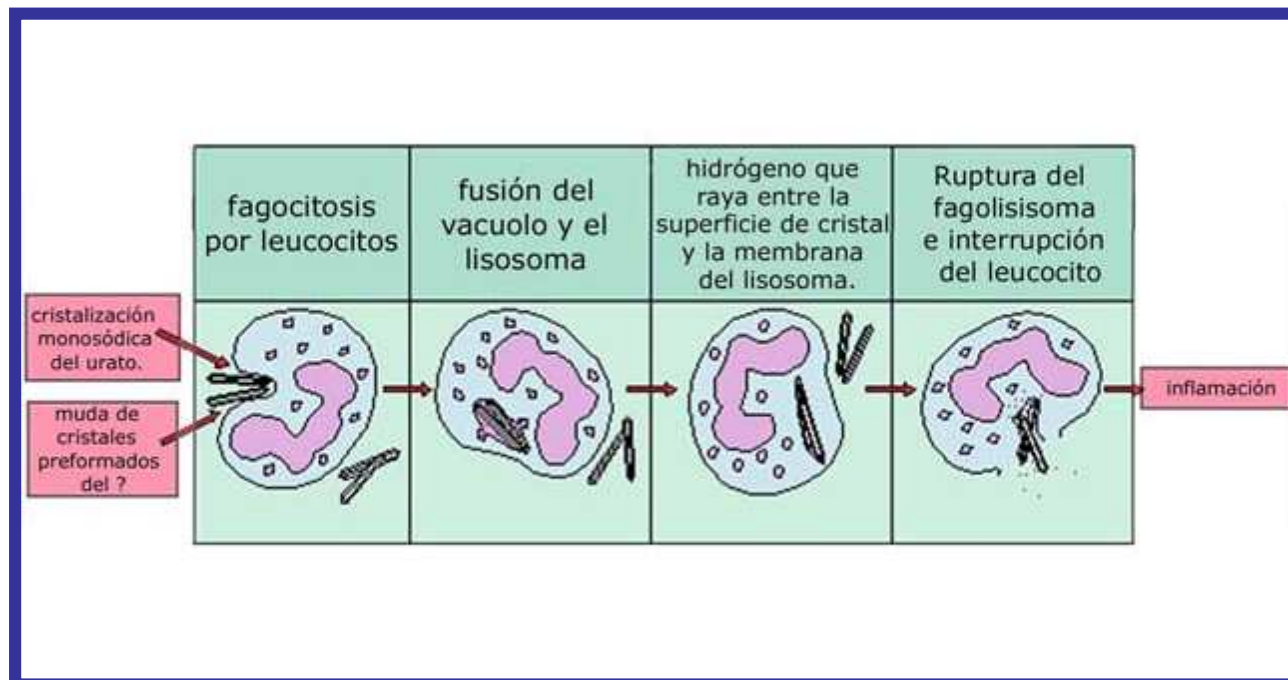
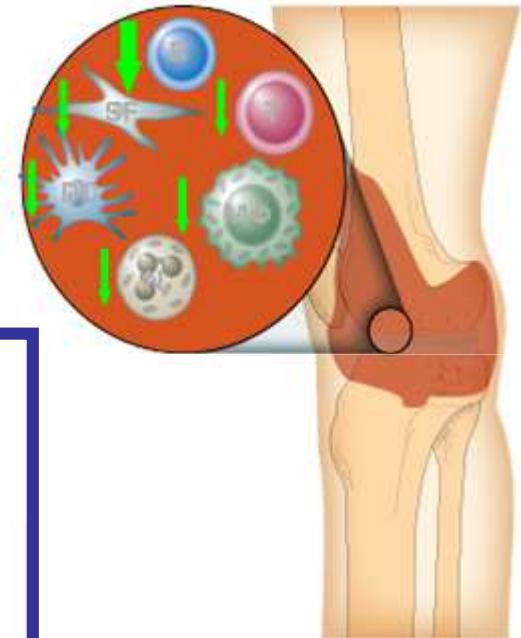
Fisiopatogenia

coeficiente de solubilidad del Urato monosódico

37°C _____ 6.8mg/dl

30°C _____ 4.5mg/dl
pH 6.6 _____ 6mg/dl

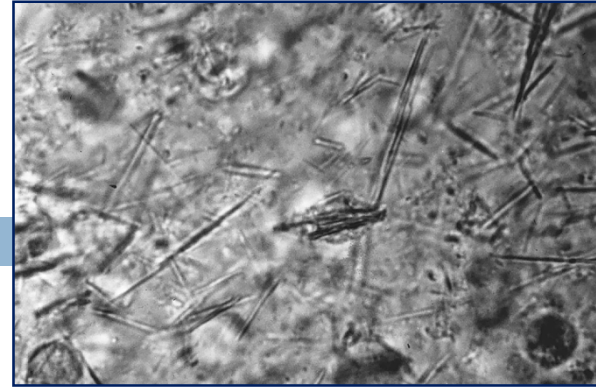
pH 7 _____ 16mg/dl



CPPD

- *La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato dihidratado de Calcio (CPPD) involucra depósitos intra-articulares y/o extra-articulares de cristales CPPD.*
- **Manifestaciones:** *son proteiformes y pueden ser mínimas o incluir ataques intermitentes de artritis aguda.
La artropatía degenerativa es a menudo severa.*
- **Diagnóstico:** *requiere identificación de los cristales de CPPD en LS.*
- **Tratamiento:** *corticoesteroides intra-articulares o AINEs orales o colchicina.*

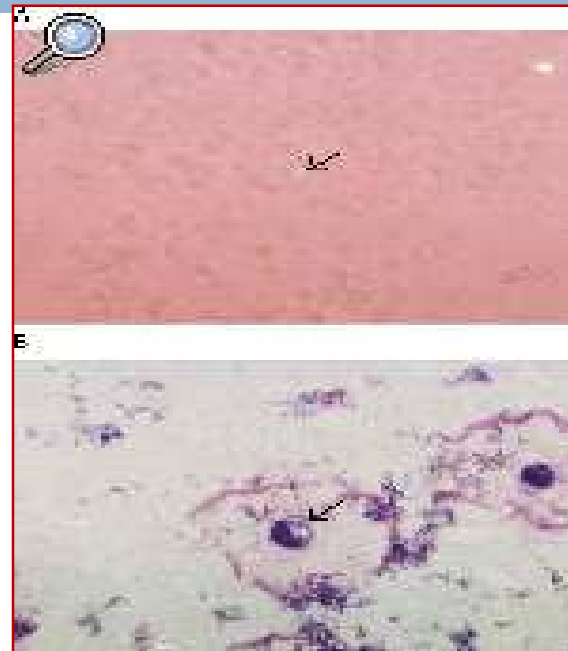
CPPD



- CPPD crystal deposition (condrocalcinosis), ya sean sintomáticos o asintomáticos, se hace mas común con la edad.
- La incidencia de condrocalcinosis (usualmente asintomática) en pacientes de mas de 70 años es de 3%, alcanzando cerca del 50% en pacientes con mas de 90.
- La condrocalcinosis asintomática es común en la rodilla, cadera, anulus fibrosus, y la sínfisis pubica.
- Hombres y mujeres se afectan igualmente.

Enfermedades asociadas con enfermedad por pirofosfato de Calcio dihidratado

- Hiperparatiroidismo Primario
- Hemocromatosis
- Hipofosfatasa
- Hipomagnesemia
- Gota Crónica
- Postmenisectomía
- Displasias epifisarias
- Hereditarias: Slovakian-Hungarian, Spanish, Spanish-American (Argentinian, Colombian, and Chilean), French, a Swedish, Dutch, Canadian, Mexican-American, Italian-American, a German-American, Japanese, Tunisian, Jewish, English a Mutations in the **ANKH** gene.



Depósito y liberación de cristales de PFCa en el ambiente articular y, ocasionalmente, fuera del mismo

Cuando se producen calcificaciones articulares Se utiliza el término condrocalcinosis

Clasificación



Formas Esporádicas

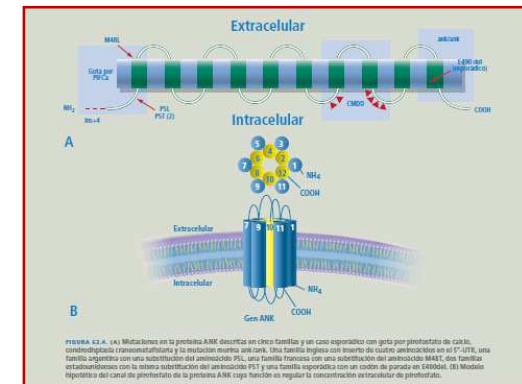
- Asintomática
- Artritis aguda o Pseudogota
- Pseudo artritis reumatoidea
- Pseudo osteoartritis
- Pseudo neuroartropatía
- Pseudo espondilitis
- Pseudo tumorales
- Entesitis , tendinitis

Formas Asociadas

Hiperparatiroidismo
Hipercalcemia
Amiloidosis
Hipotiroidismo
Hemocromatosis
Osteocondrodisplasias
Gota

□ Formas Familiares

Herencia (gen **ANK**)
Japonesa, Española
Chilena, Francesa,
Checa, Argentina



Etiología

- Causa desconocida.
- Frecuente asociación con otras enfermedades, tales como trauma (incluyendo cirugía), amiloidosis, mixedema, hipomagnesemia, hiperparatiroidismo, gota, hemocromatosis, y edad adulta, sugiere que los depósitos de CPPD son secundarios a cambios degenerativos o metabólicos en los tejidos afectados.
- Algunos casos son familiares, usualmente transmitidos de manera autosómica dominante, con penetrancia completa alrededor de los 40 años.
- Recientes estudios indican que la proteína **ANKH** es un factor central para producir excesivo pirofosfato extracelular, que promueve la formación de cristales de CPPD .
- La proteína **ANK** es un transportador putativo de pirofosfato intracelular hacia la locación extracelular donde se forman los CPPD .

Síntomas y Signos

- Artritis aguda, subaguda, o crónica , usualmente en rodillas u otras articulaciones grandes periféricas , que pueden remedar muchas otras formas de artritis.
- Los Ataques son algunas veces similares a los gotosos pero usualmente menos severos.
- Puede no haber síntomas entre los ataques o síntomas de menor grado, contínuos en multiples articulaciones, similares a la AR o osteoartritis.
- Estos patrones tienden a persistir de por vida.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELETICAS DE ARTRITIS INDUCIDA POR CRISTALES

- Artropatia aguda mono- o poliartritis Destructiva
- Bursitis Pseudo-reumatoide
- Tendinitis artritis
- Entesitis Pseudo-anquiilosante
- Depósitos tofáceos Espondilitis
- Peculiar tipo de osteoartritis estenosis espinal
- osteocondromatosis Sinovial Síndrome de Crown
- Síndrome del tunel Carpiano
- Ruptura de tendón



Diagnostico



- Enfermedad por depósito de cristales de CPPD debe sospecharse en pacientes mayores con artritis, particularmente artritis inflamatoria.
- Diagnóstico: es establecido por la identificación de cristales romboidales o “rod-shaped” en LS que no son birrefringentes o son débilmente positivos birrefringentes a la luz polarizada.

diagnóstico

- Artritis Infecciosa Coincidente debe descartarse por coloración Gram y cultivo.
- Rayos X estan indicados cuando no obtenemos LS para analisis;
- hallazgos de calcificación multiple linear o punctata en el cartilago articular , especialmente en fibrocartilagos, apoyan el diagnóstico pero no excluyen la gota o la infección.



Diagnóstico: CPPD



A. Definida: I o IIa y b
B. Probable: II a o II b
C. Posible: III a o III b

I. Demostración de cristales de CPPD (obtenidos por biopsia, necropsia o por aspiración de LS y/o tej art o periarticular)

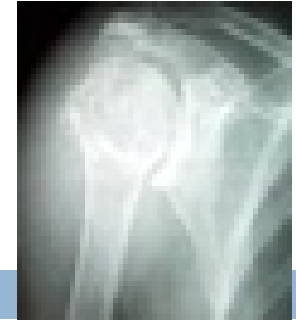
II a. Identificación de cristales que muestran una birrefringencia positiva débil (o nula) con el MOP

II b. Presencia en las Rx de calcificaciones típicas: intensas calcificaciones puntiformes y lineales en los fibrocartílagos, cartílagos articulares (hialinos) y cápsulas articulares, especialmente si son bilaterales y simétricas

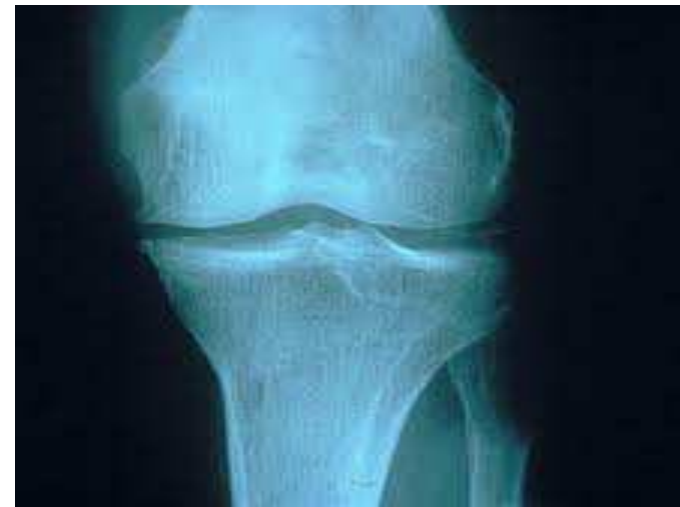
III a. Artritis aguda, especialmente en las rodillas o en otras grandes articulaciones, con o sin hiperuricemia acompañante

III b. Artritis crónica, especialmente en rodilla, cadera, muñeca, carpo, codo, hombro y articulaciones MCF, sobre todo si se asocian con exacerbaciones agudas

Pronóstico



- El pronóstico para ataques individuales es usualmente excelente. Sin embargo, puede presentarse artritis crónica, y puede ocasionalmente observarse una severa artropatia destructiva simulando una artropatia neurogénica



Tratamiento



- Corticosteroides Intra-articulares
 - NSAIDs
 - Colchicina
 - **mantenimiento**



- Sintoma de derrame agudo sinovial mejora con drenaje del fluido sinovial y la instilación de una suspensión de ester microcristalino corticoesteroide intraarticular (ej, 40mg prednisolona)
- AINE dado en dosis antiinflamatoria a menudo detiene rápidamente el ataque agudo. Etoricoxib
- **Colchicina:**
0.6 mg po una vez/día o 2 veces al día puede decrecer el número de ataques.

Puntos Clave

- La condrocalcinosis asintomática se hace común con la edad, especialmente en rodilla, cadera, anillo fibroso, y en sínfisis púbica.
- La Artritis puede afectar rodilla y articulaciones grandes periféricas y puede remedar otras formas de artritis.
- Examinar líquido sinovial: característicos cristales romboidales- o rod-shaped que no son bi-refringentes o son débilmente positivos bi-refringentes y excluyen infección articular.
- Para síntomas agudos, tratar con corticoesteroide intra-articular o con AINES oral.
- La Enfermedad por cristales de Fosfato Básico de Ca (apatita) y oxalato de Ca tienden a causar manifestaciones clínicas similares a otras artritis inducidas por cristales.

Enfermedad por depósito de cristales de fosfato básico de Calcio

- La mayoría de calcificaciones patológicas en el cuerpo contienen mezclas de hidroxiapatita sustituida por carbonato y fosfato octacálcico.
- Debido a que esos cristales ultramicroscópicos son fosfatos no-ácidos de Ca, el término fosfato básico de Ca (BCP) es mas preciso que apatita.
- Estos cristales ultramicroscópicos ocurren en acúmulos snowball-like clumps en enfermedades reumáticas (ej, tendinitis calcificantes, periartrosis calcificante, algunos casos de esclerosis sistémica progresiva y en la dermatomiositis).
- También se observan en líquido sinovial y cartílagos de pacientes con artropatías degenerativas lo suficientemente avanzadas como para causar estrechamiento del espacio articular a los Rayos-X.

Enfermedad por deposito de cristales de fosfato basico de Calcio

- *Los cristales de BCP pueden destruir articulaciones y pueden causar severa inflamacion intra-articular o periarticular.
- Es un ejemplo: El hombro de Milwaukee ,una artropatia
- profundamente destructiva que afecta predominantemente mujeres añasas,que usualmente se desarrollan en hombros y rodillas (frecuente) ,.
- La podagra aguda debida a depósito periarticular de BCP puede mimetizar la gota; ocurre como un sindrome discreto en mujeres jovenes (menos frecuente en hombres jóvenes) y se trata como la gota.

Enfermedades asociadas con enfermedad por depósito de Apatita

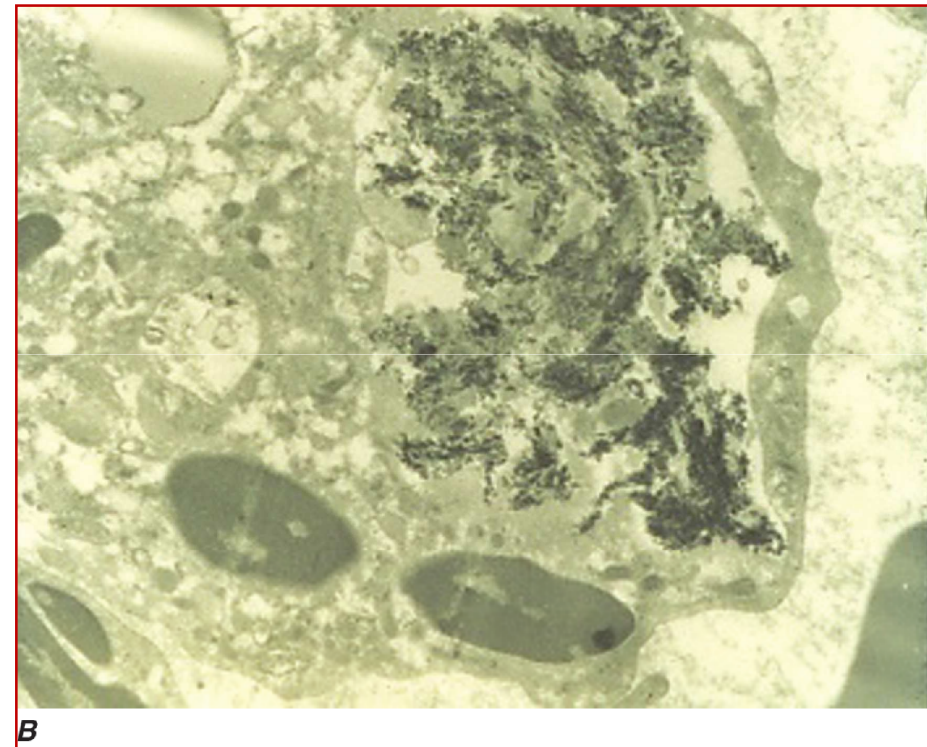
- envejecimiento
- Osteoartritis
- Hombro Hemorrágico senil
- (Milwaukee shoulder)
- Artropatía Destructiva
- Tendinitis, bursitis
- Calcinosi Tumoral (casos esporádicos)
- Hiperparatiroidismo



Enfermedades asociadas con enfermedad por depósito de Apatita

- ❑ Síndrome Lactoalcalino
- ❑ Falla Renal/dialisis de largo término
- ❑ Colagenopatías(e.g., systemic sclerosis, miositis idiopática, SLE),
- ❑ Calcificación Heterotópica a posteriori de catástrofes neurológicas(e.j., stroke, injuria de medula espinal)
- ❑ Hereditaria
- ❑ Bursitis, artritis
- ❑ Fibrodisplasia osificante progresiva

Depósito de apatita



Radiografía mostrando calcificación por cristales de apatita rodeando una articulación erosionada. **B. Micrografía electrónica** demuestra cristales oscuros aguzados de apatita en interior de vacuola de líquido sinovial con células mononucleares (30,000).

Enfermedad por DEPOSITO DE CRISTALES de fosfato de Ca basico

- Además del examen del líquido sinovial, deben realizarse Rayos-X en casos articulares sintomáticos.
- A los Rayos-X, los cristales de BCP pueden ser visibles como opacidades periarticulares “cloud-like”.
- *“Definitive assay for BCP crystals in synovial fluid is not readily available.”*
- Clumped crystals pueden ser identificados sólo con microscopía de transmisión electrónica.
- Los acúmulos no son birrefringentes bajo luz polarizada.

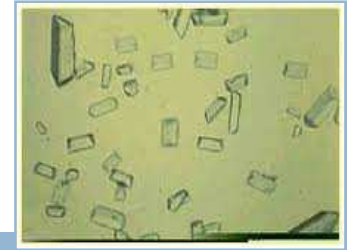
Enfermedad por DEPOSITO DE CRISTALES de fosfato de Ca basico

- Tratamiento con colchicina oral
- Ayuda un AINE, o, si es una articulacion grande, una inyeccion intra-articular de corticosteroide.
- Tratamiento : es el mismo que para gota aguda

Enfermedad por DEPOSITO DE CRISTALES de Oxalato de Ca

- Los depositos de oxalato Ca son raros.
- Ocurren a menudo en pacientes con uremia bajo hemodialisis o diálisis peritoneal, particularmente aquéllos tratados con acido ascórbico (vitamin C), el cual se metaboliza a oxalato.
- Los Cristales pueden depositarse en paredes de vasos sanguíneos y en piel, así como en articulaciones.
- Los cristales se ven como estructuras birrefringentes bipiramidales.

Oxalato de Ca



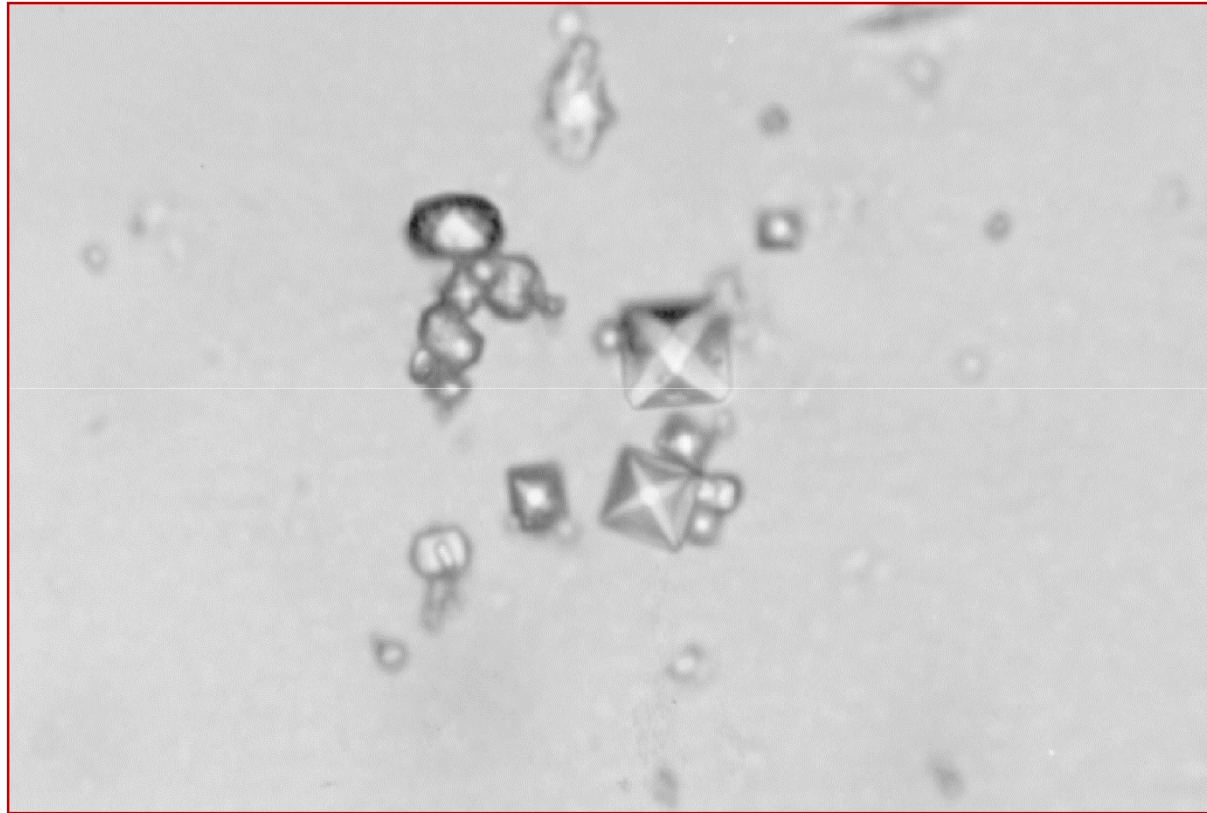
- Depósitos de cristales de Oxalato se ven en pts con Oxaluria 1 ria tipos 1 y 2 (PH1 y 2) y en pacientes ESRD manejados con diálisis a largo término.
- Depositos de Oxalato se hallan mayormente en riñones, hueso, piel y vaos y menos frecuente en articulaciones
- Las manifestaciones Clínicas y radiográficas incluyen osteopatía por oxalato de calcio, artropatía aguda y crónica con condrocalcinosis, calcificación sinovial, y depósitos miliares de oxalato de Ca en piel y vascular que afectan manos y piés fundamentalmente

Oxalurias primarias



- Desórdenes del metabolismo de glioxilato en los cuales las deficiencias enzimáticas específicas resultan en sobreproducción de oxalato.
- Debido a la severa hiperoxaluria resultante, se manifiesta con recurrente urolitiasis o progresiva nefrocalcinosis .
- ESRD(End stage renal failure) frecuentemente ocurre y es seguida por depósitos de oxalato sistémico con efectos devastadores.

Ox de Ca

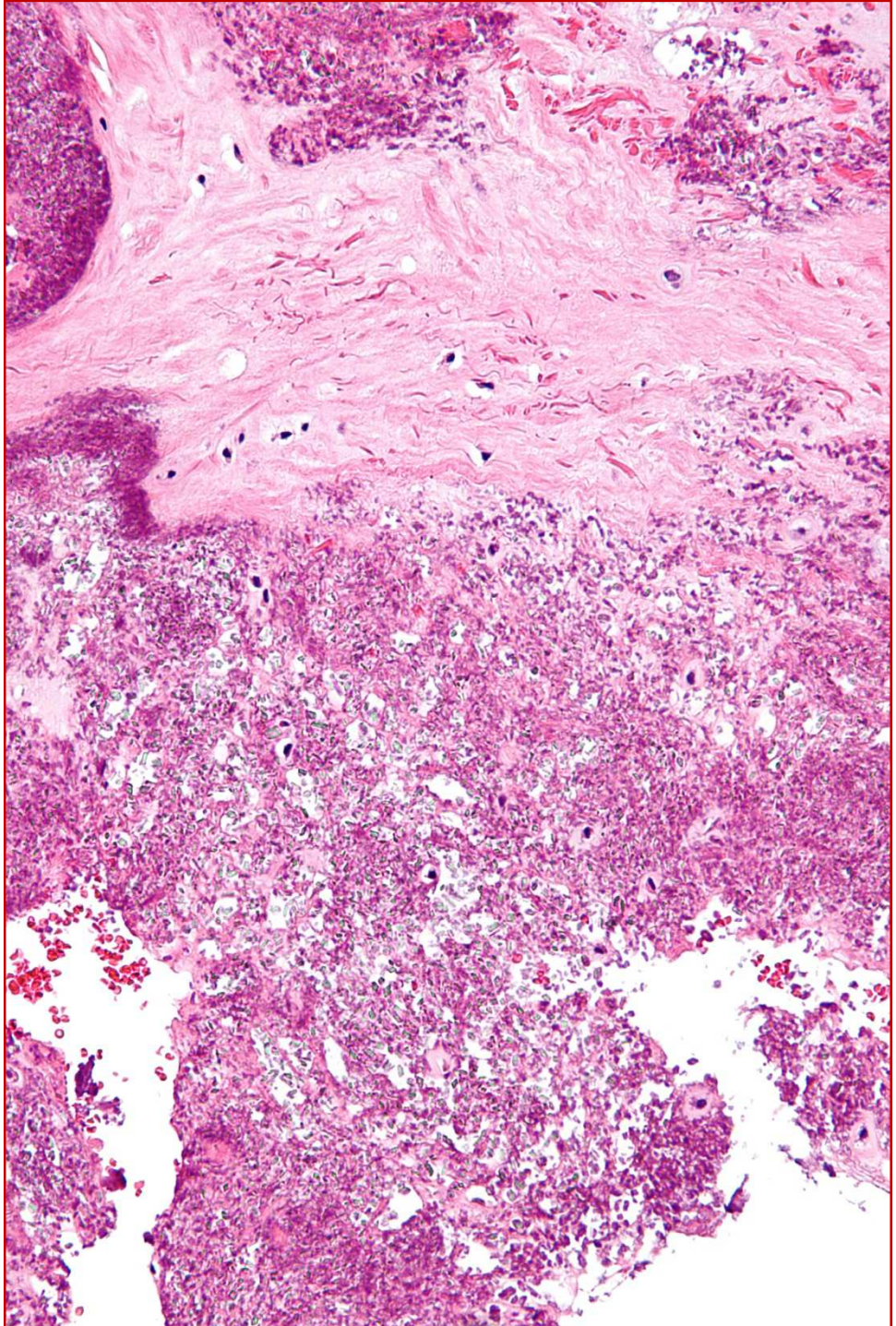


Los Cristales de Oxalato de Ca polimórficos Bipiramidales y pequeños en líquido sinovial son hallazgos clásicos en la artropatía por oxalato de Ca (ordinary light microscopy; 400).

Enfermedad por DEPOSITO DE CRISTALES de Oxalato de Ca

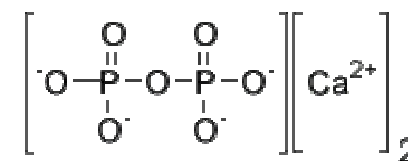
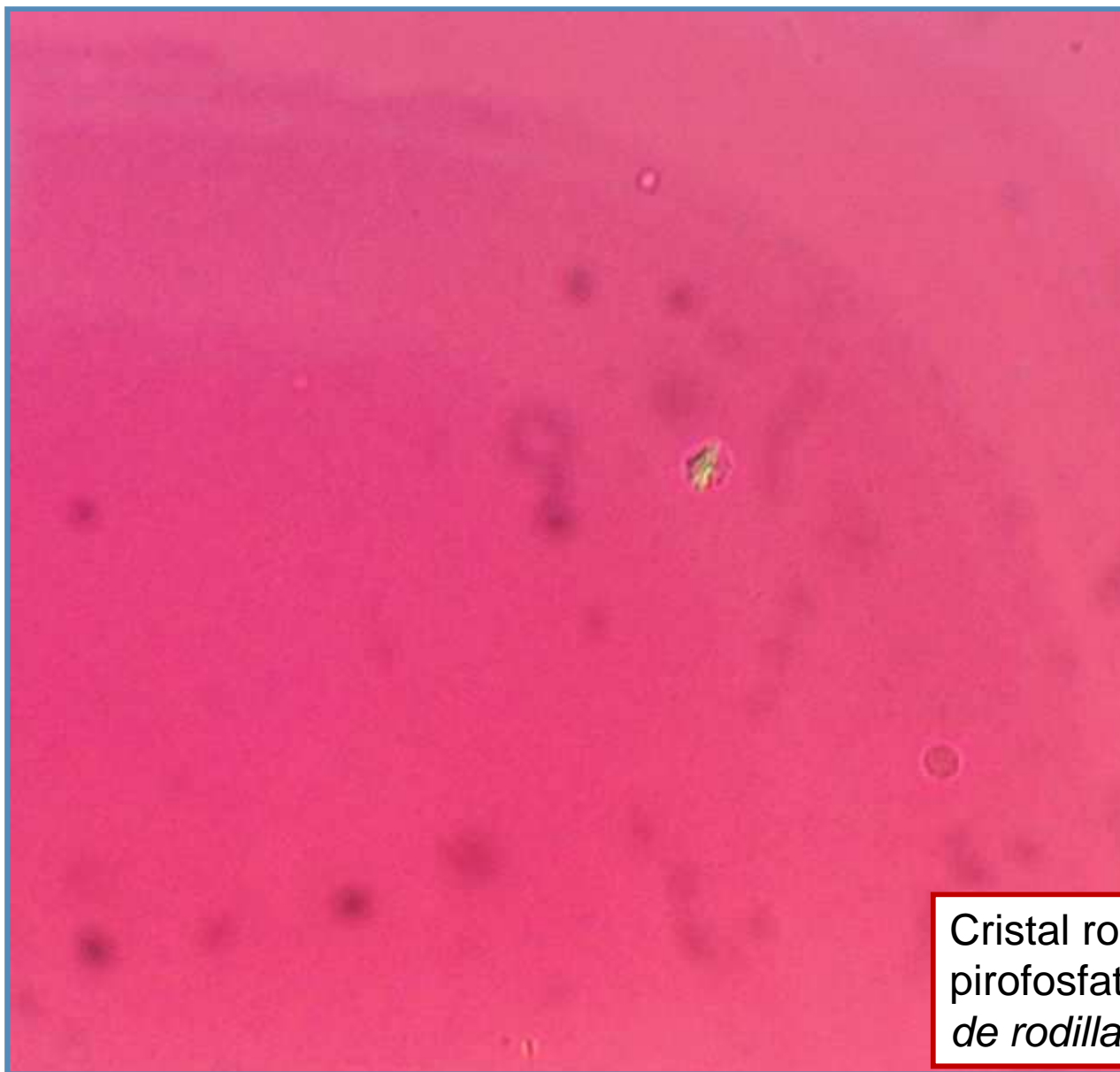


- El líquido synovial puede contener > 2000 WBC/ μ L. En Rayos X, Los cristales de oxalato de Ca son indistinguibles de las calcificaciones periarticulares de BCP o de los depósitos de cristales de pirofosfato dihidratado (CPPD) en cartílago.
- El Tratamiento es el mismo que para cristales CPPD



Pseudogota:

cristales de CPP extraídos por artrocentesis de muñeca



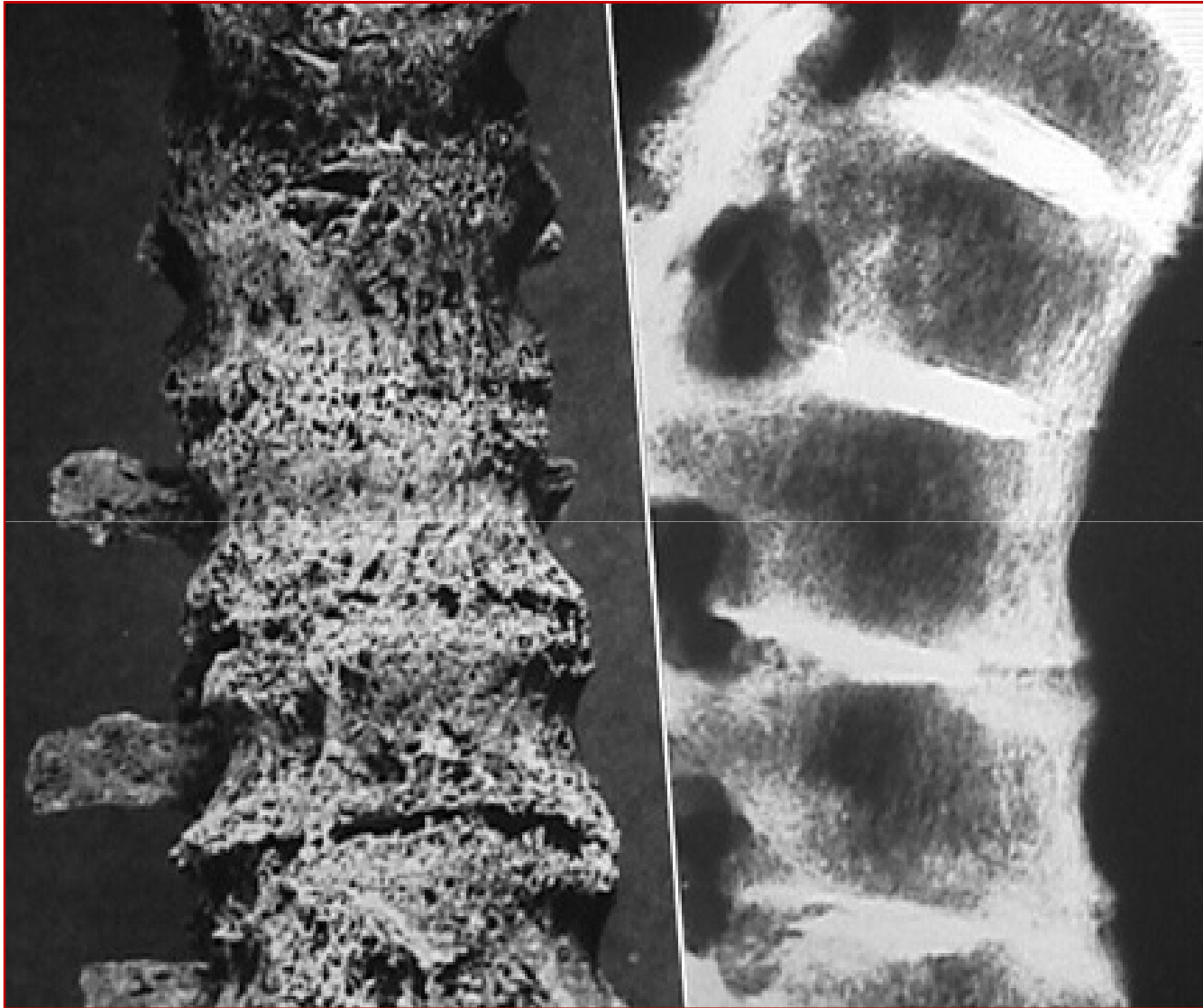
Cristal romboidal aguzado de pirofosfato de Ca: *especimen de rodilla por artrocentesis*



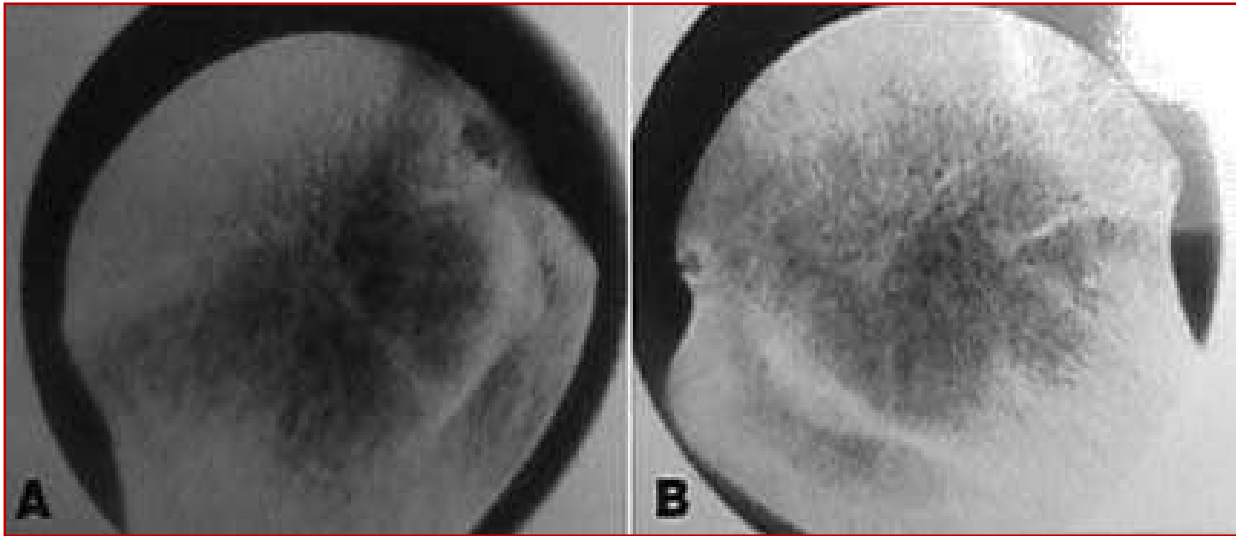
Magnified anteroposterior radiograph of knee demonstrating chondrocalcinosis within the meniscal cartilage of the knee



Anteroposterior radiograph of navicular cysts. These cysts are not specific for calcium pyrophosphate deposition disease. They may be posttraumatic or ganglion cysts.



Spine involvement in calcium pyrophosphate deposition disease. *A*: Anterior view of lumbar spine. Apparent bridging is not associated with erosions at the anterosuperior and anteroinferior borders of the vertebral bodies (in contrast to that seen in spondyloarthritis). *B*: Lateral radiograph of lumbar spine with calcification of vertebral disks.



Sharply defined region of decreased bone density (ie, cyst) with sclerotic margins, which on rotation is seen to communicate with the articular surface. *A*: Anteroposterior radiograph of proximal humerus. *B*: Oblique radiograph of proximal humerus.



Posteroanterior radiograph of the wrist. Note the chondrocalcinosis of the triangular fibrocartilage (TFCC) and indentation of the radiocarpal joint.



Crumbling-type erosions of calcium pyrophosphate deposition disease in the metacarpophalangeal and proximal and distal interphalangeal joints.

A: Dorsal view of metacarpophalangeal joints with a smudged appearance.

B: Anteroposterior radiograph of metacarpophalangeal joints. Ill-defined loss of articular surface is associated with general preservation of perilesional bone density.

C: Ventral view of proximal phalanges with a smudged appearance.

D: Anteroposterior radiograph of the hand. An ill-defined loss of articular surface is associated with general preservation of perilesional bone density.



Calcium pyrophosphate deposition disease of the wrist. Again, note calcification within the substance of the triangular fibrocartilage (TFCC) and evidence of laxity or disruption of the scapholunate ligament, with widening of the scapholunate interval (occasionally known as the Terry Thomas or David Letterman sign).

Gota Objetivos:

- **Estado actual: epidemiología**
- **Diagnóstico**
- **Opciones terapéuticas en gota aguda.**
- **Tratamiento de gota crónica**
- **Nuevas drogas**
- **Potenciales blancos terapéuticos**

Gota

Epidemiología



Hiperuricemia Asintomática: 6 % adultos.

* " Sintomática : 2 % "

Gota: 10.6/1000 varones y 6.4 /1000 mujeres.

Después de los 60 años la incidencia de nuevos casos es igual en ambos sexos.

Es la causa mas común de artritis en varones después de los 40 años.

La incidencia está en aumento.

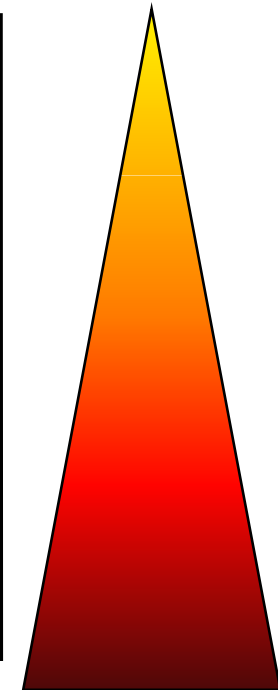
Johnson R. *NEJM* 2004, 350: 1071-1072

GOTA

Incidencia en las últimas décadas



Autor	Año	Lugar	Incidencia
Currie	1978	Inglaterra	3/1000
Harris	1995	Inglaterra	10/1000
Nat. Health Interview Survey	1969	USA	5/1000
“	1988-	Usa	8.4/1000
“	1996-	USA	9.4/1000



Gota

Cada vez más frecuente?

Factores que contribuyen a esta situación.

- Longevidad.
- Mayor prevalencia de Hipertensión, Síndrome metabólico, IRC.
- Uso de AAS en bajas dosis, diuréticos, ciclosporina en trasplante renal, menor utilización de estrógenos en post-menopausia



Objetivos:



Estado actual: epidemiología

Diagnóstico

Opciones terapéuticas en gota aguda.

Tratamiento de gota crónica en pacientes
sintomáticos y asintomáticos

Nuevas drogas.

Potenciales blancos terapéuticos

Gota

Criterios para la clasificación de artritis gotosa aguda

A-Identif. cristales en LS

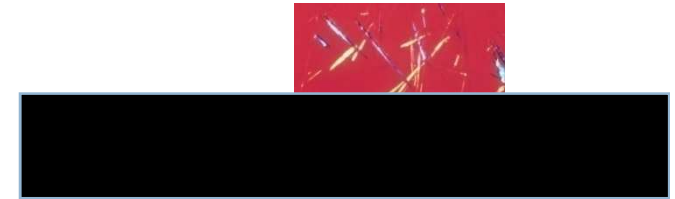
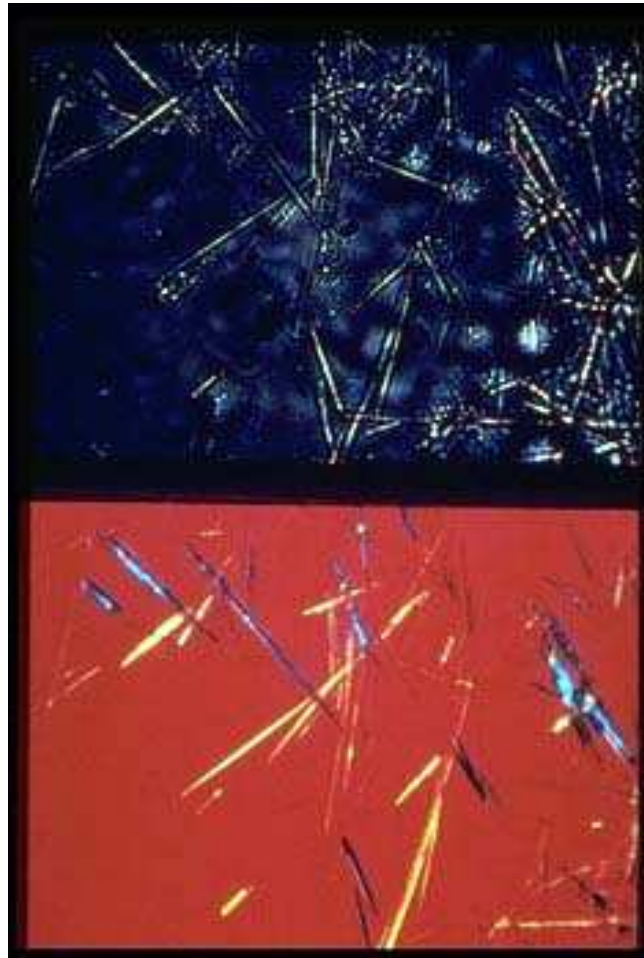
B-Identif. Cristales en tofo

C- + de 6 de los siguientes

1. Más de 1 episodio de art. ag.
2. Inf. Mx. En el 1er día.
3. Artritis monoarticular.
4. Enrojecimiento de la piel.
5. Artritis de la 1a. MTTF
6. Idem 5.(+) unilateral.

7. Artritis del tarso.
8. Nódulo sospechoso de tofo.
9. Hiperuricemia.
10. Rx con tumef. partes blandas
11. Rx Quistes subcorticales sin erosiones.
12. LS esteril.

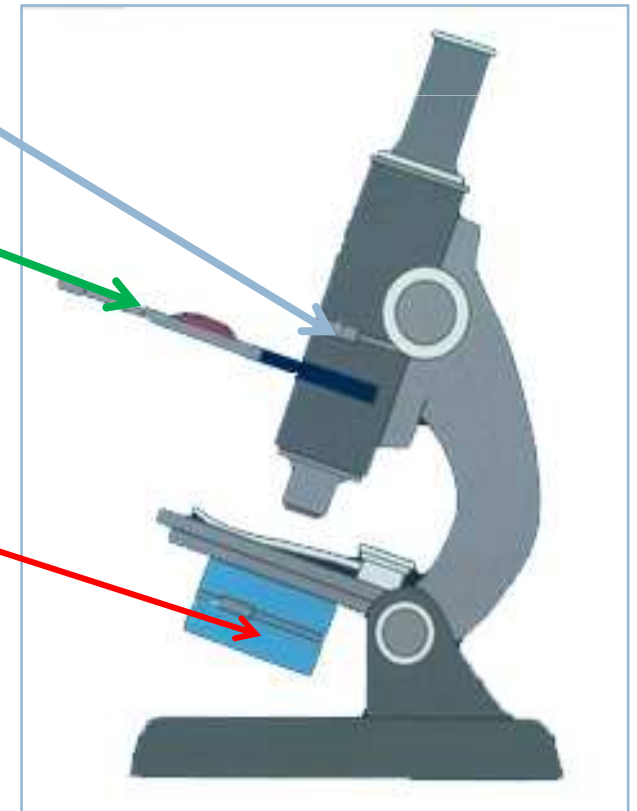
Luz polarizada y compensada.



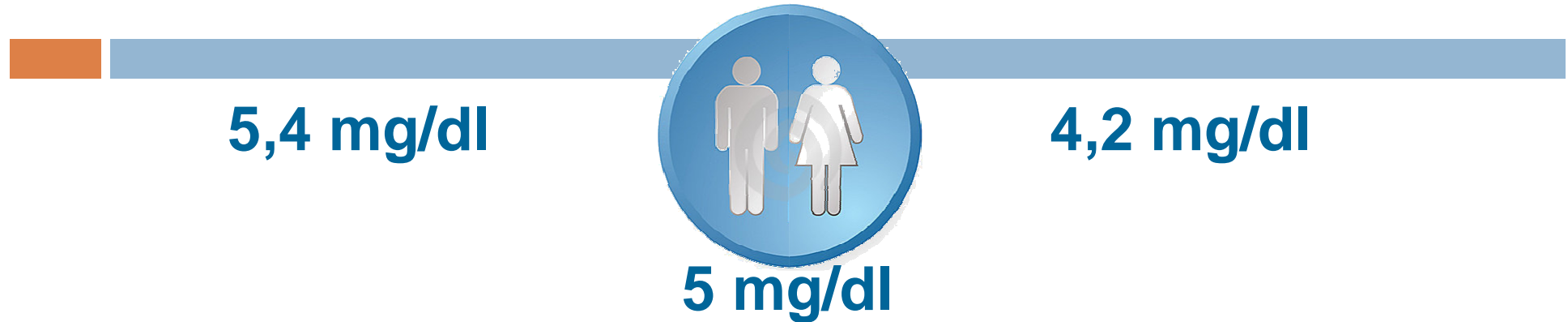
Analizador

Compensador

Polarizador



- **Uricemia:** concentración de ácido úrico en sangre.



- **Límite de solubilidad:** concentración a partir de la cual el ácido úrico deja de ser soluble y precipita.
6,8 mg/dl

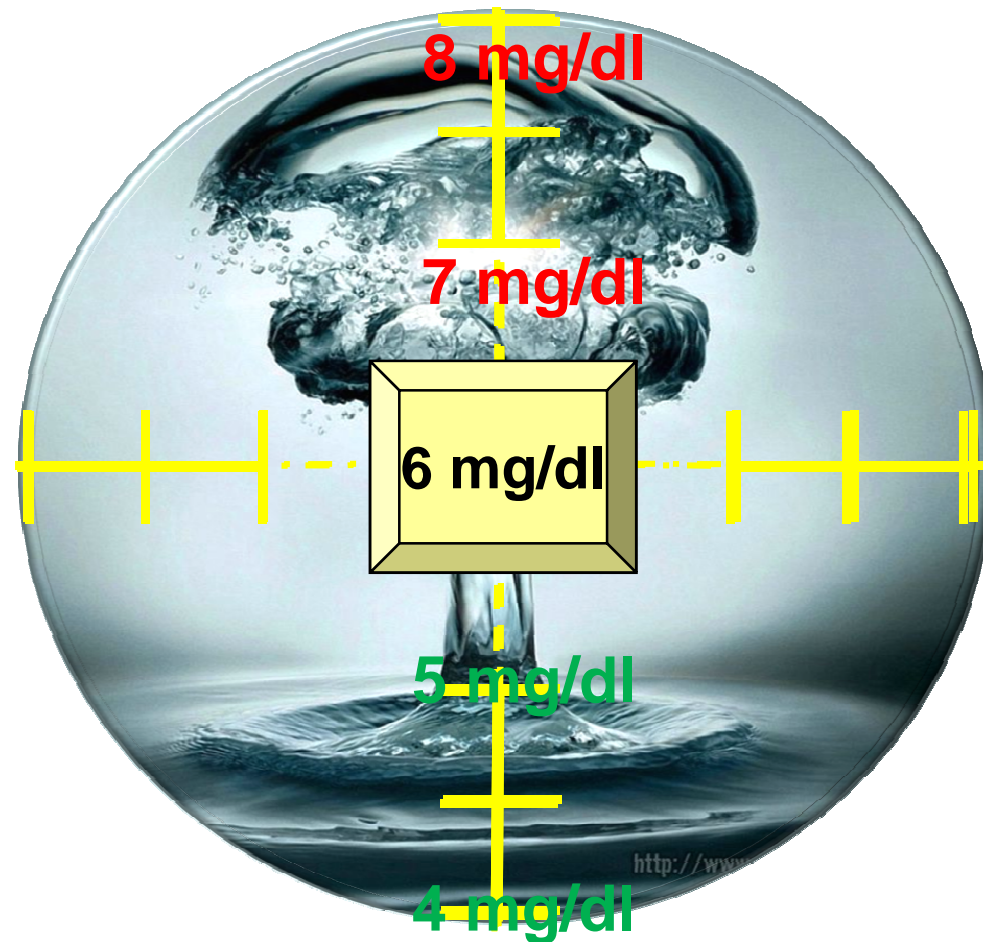
- **Hiperuricemia:** concentración de ácido úrico en sangre **>7 mg/dl.**

Hiperuricemia HU

- **HU asintomática** → forma clínica de HU que no ha dado aún sintomatología.
- **Etiología** → secundaria y primaria, de acuerdo a que su causa de aparición sea conocida o no.



- **Uricemia objetivo:** valor deseado de uricemia a obtener con el tratamiento.



PURINAS

Adenina-Guanina- Xantina-Hipoxantina

ADN Y ARN → intestino → fosfatos de purina y pirimidina

Absorción y posterior degradación a → Acido Úrico (purinas)

→ CO₂ + H₂O (pirimidina)

RIÑÓN : filtra el UMS y se reabsorbe el 98% , el resto se excreta x el túbulo de manera estable y constante .

Sólo aumenta la excreción cuando los valores plasmáticos son > 9 mg/dl

↑ A. úrico

Hiperabsortiva 70%

↑ ingesta de alimentos ricos en purinas

Hemólisis
Enf. mielo-linfoproliferativa
Psoriasis
Enf. de Paget



Endógena 30%

↑ síntesis de A. úrico

Congénita o adquirida

Déficit de HGPRT (Lesch-Nyhan)

Hiperactividad de PRPRS

Deficiencia de Glu6Fosfatasa

↓ Excreción

Primaria

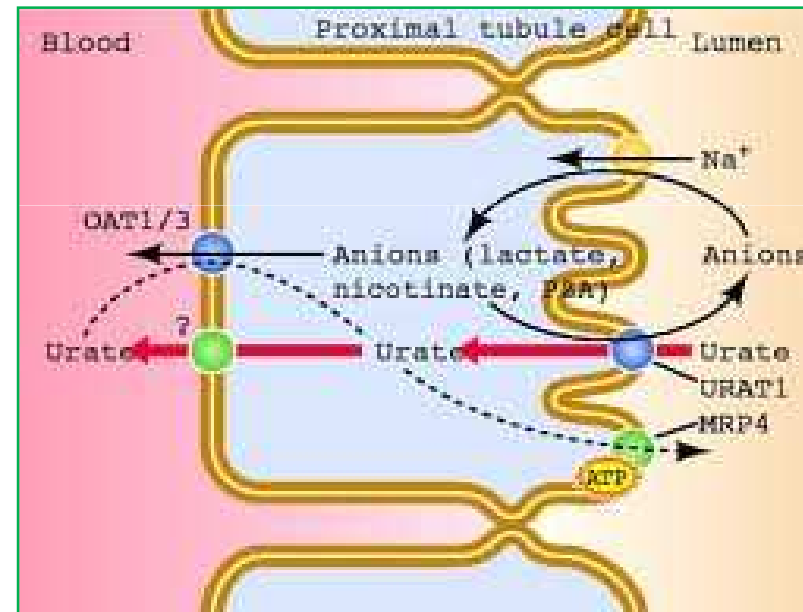
Idiopática

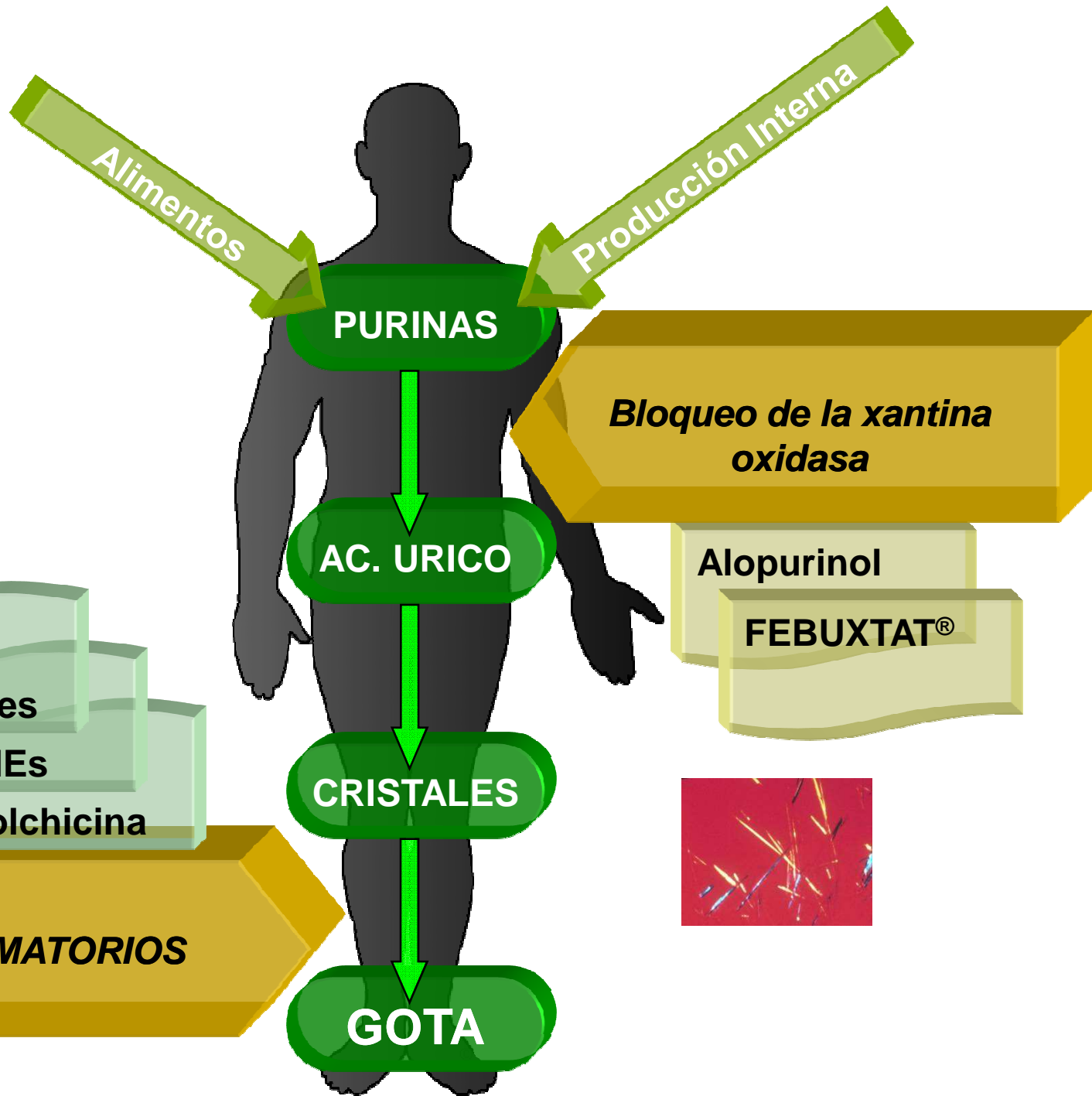
Secundaria

Insuficiencia renal

Ingesta de drogas:
alcohol, diuréticos, etambutol
salicilatos a dosis bajas,
Ciclosporina, pirazinamida

Hipertensión arterial
Acidosis
Diabetes insípida
Obesidad





Hiperuricemia



Formas Clínicas

Hiperuricemia
ASINTOMÁTICA

Hiperuricemia
SINTOMÁTICA

Artritis gotosa "aguda"

Gota "intercrítica"

Gota tofácea "crónica"

Nefropatía gotosa

Litiasis renal

Nefropatía aguda por precipitación
tubular de ácido úrico



GOTA

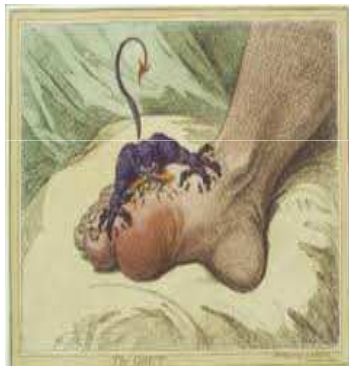
CLINICA

**Hiperuricemia
asintomática**



A. Úrico > 6.5/7 mg/dl

Aguda



Intercrítica



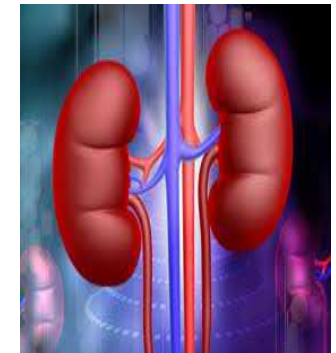
70% dentro del 1º año

**Tofácea
crónica**



**+ a los 10 años
de inicio de la
enfermedad**

Nefropatía



**Litiasis
Nefroesclerosis**

Gota

□ **LA “GOTA” ES EL SÍNDROME CLÍNICO DERIVADO DE LA HIPERURICEMIA POR DEPOSITO DE CRISTALES DE URATO EN ARTICULACIONES, TEJIDOS BLANDOS Y PARÉNQUIMA RENAL.**

- **PATOGENIA**

- ***SOBRESATURACION***
- ***DEPOSITO TISULAR***
- ***INFLAMACION***
- ***LESION***

Hiperuricemia

Sobreproducción (10%)

Etanol.

Deficiencia de HGPRT o G6PD.

5-fosforribosil-1 pirofosfato sintetasa o PRPRS.

Alteraciones mieloproliferativas.

Psoriasis., enf de Paget, procesos hemolíticos

Hiperuricemia (continuación)

Baja excreción (90%):

primaria idiopática

Deshidratación, hambre, acidosis.

Anormalidad renal. Hipertensión

Drogas: diuréticos, aspirina en bajas dosis. ETB, Ciclosporina, etc

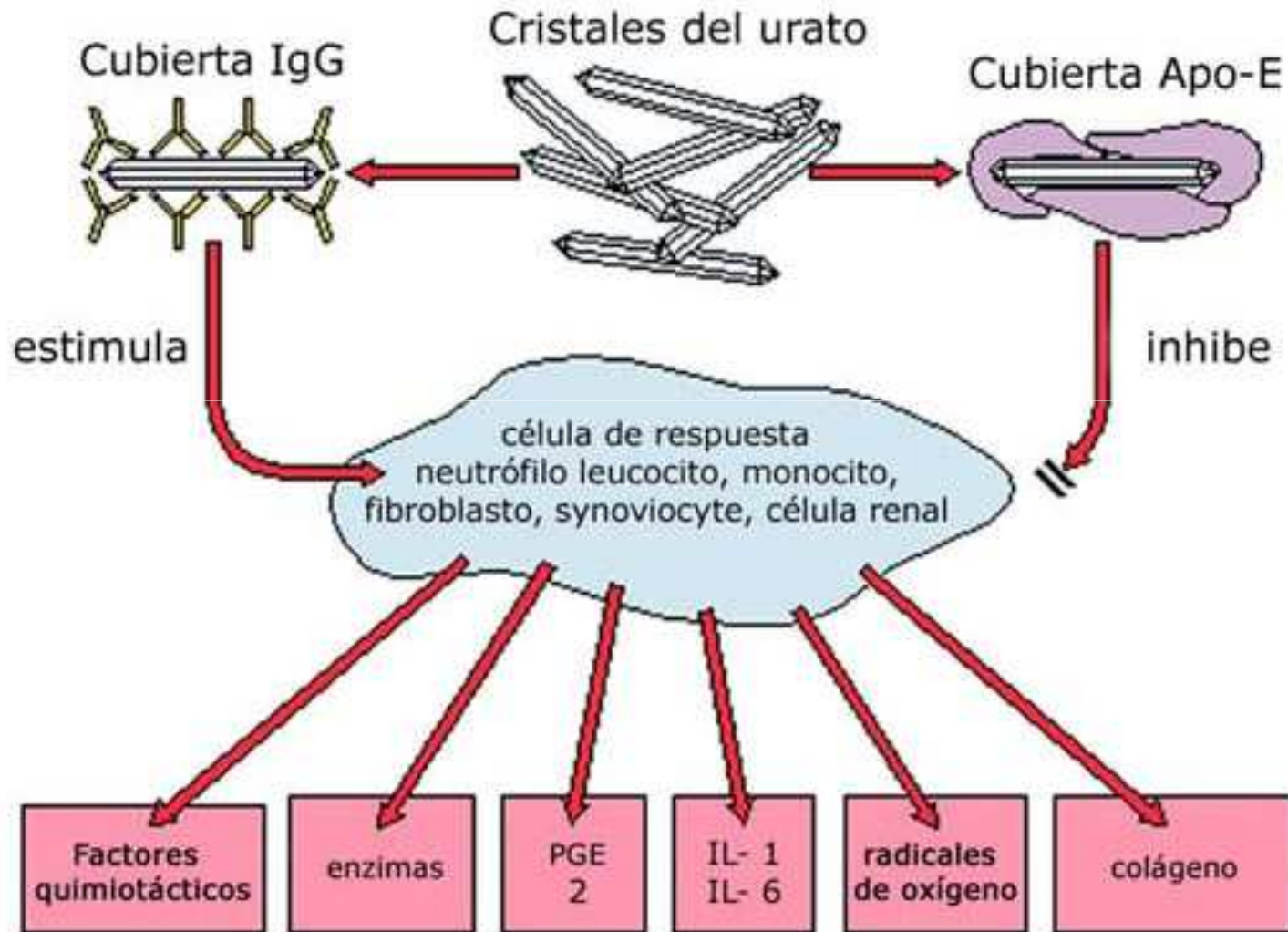
Toxinas, etanol.

Hipotiroidismo.

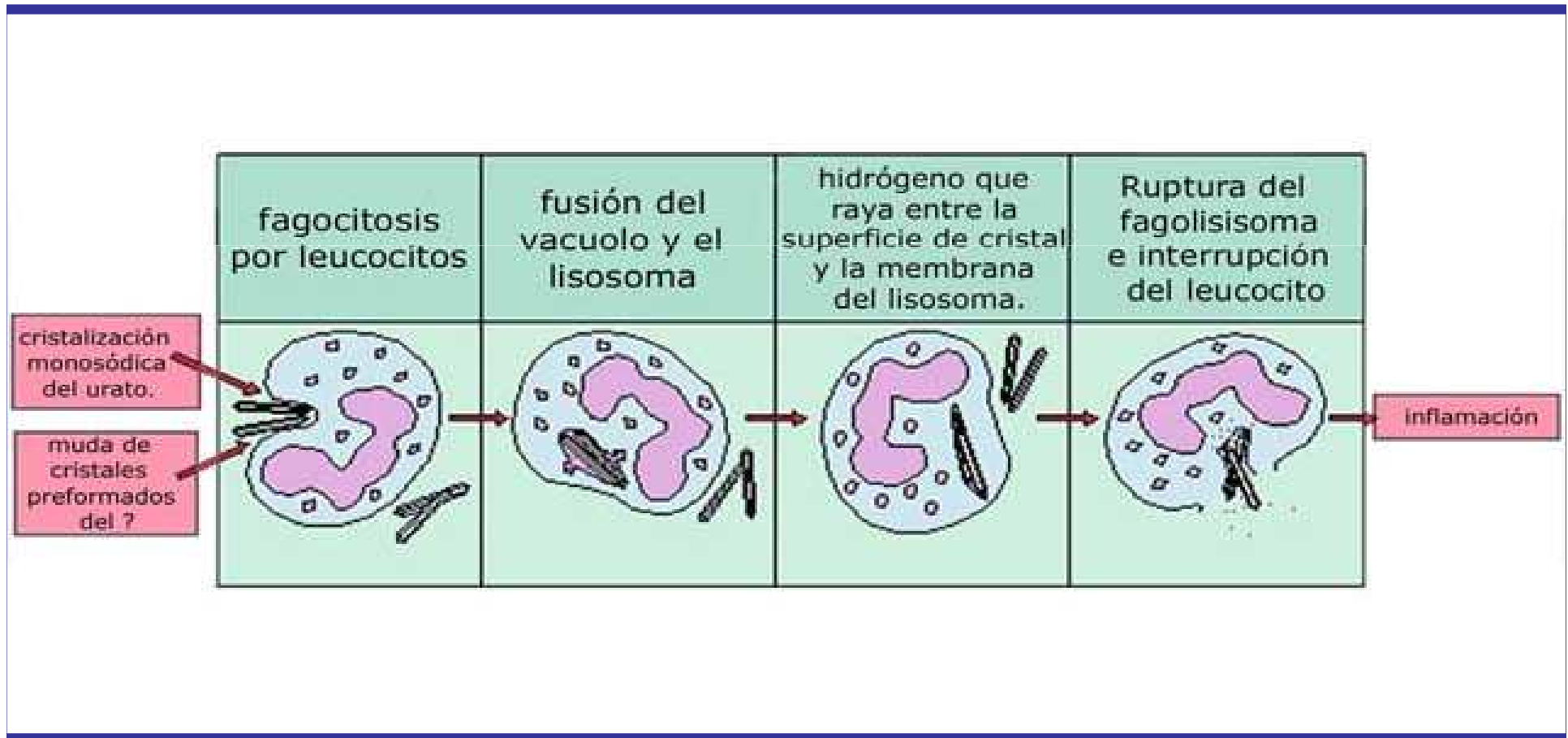
Drogas que modifican la excreción renal de urato

Excreción aumentada	Excreción disminuida
Aspirina (alta dosis)	Aspirina (bajas dosis)
Fenilbutazona (alta dosis)	Diuréticos tiazídicos
Clorotiazida (intravenosa)	Furosemida
Probenecid	Ácido etacrínico
Sulfinpirazona	<p>Algunas drogas, como las tetraciclinas, también pueden causar hipouricemia e inducir a un síndrome Falcioni-like.</p>
Benzobromarona	
Diflunisal	
Azapropazona	
Medio de contraste radiológico	
Anticoagulantes orales	
Esteroides adrenales	
Glicopirrolato	
Guayacolato de glicerina	

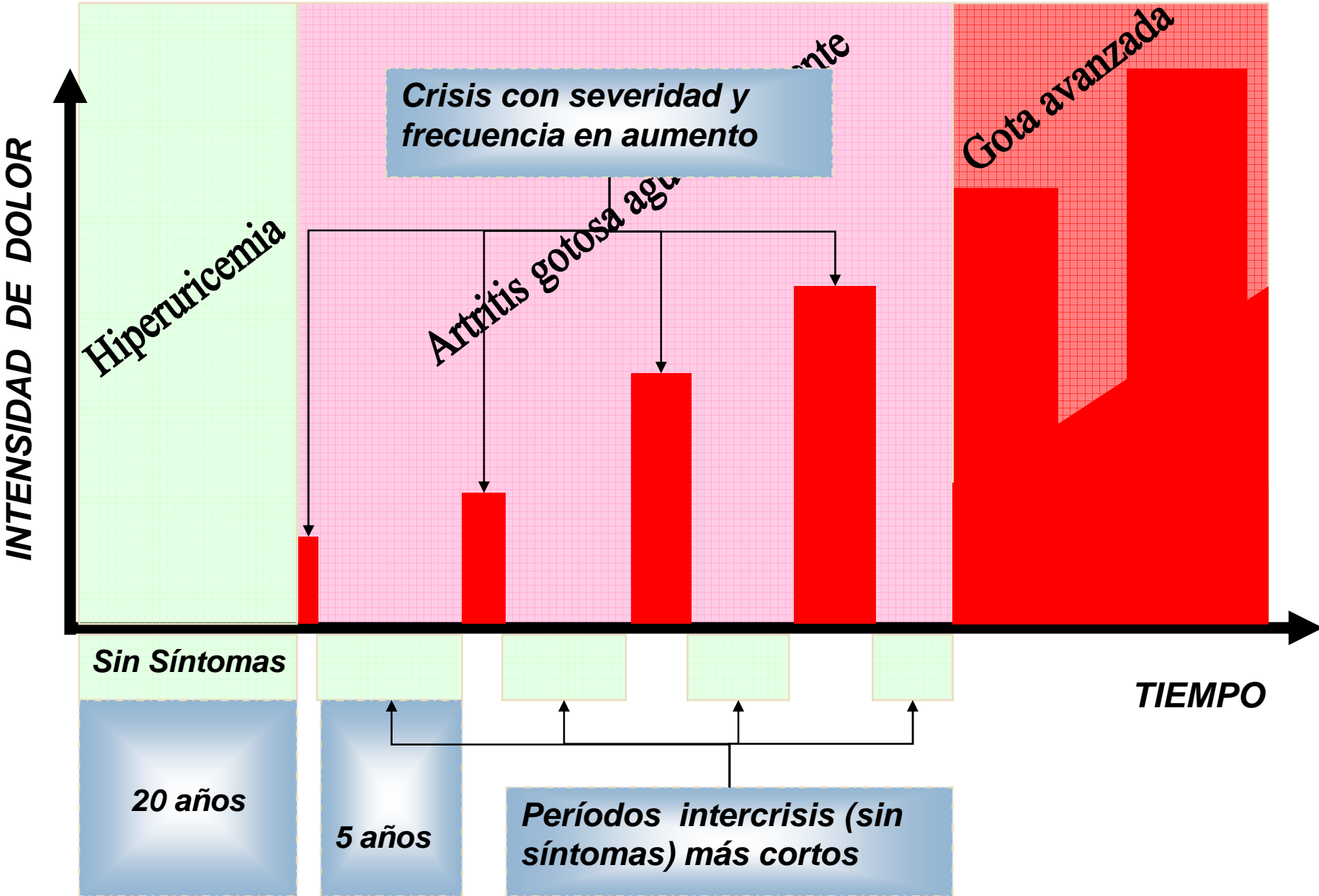
Mediadores inflamatorios producidos en respuesta a los cristales de urato



Secuencia de eventos en la producción de una respuesta inflamatoria de los cristales de urato



Historia Natural: Progresión de la Gota en el tiempo



Objetivos:

Estado actual: epidemiología

Diagnóstico

Opciones terapéuticas en gota aguda.

Tratamiento de gota crónica en pacientes sintomáticos y asintomáticos

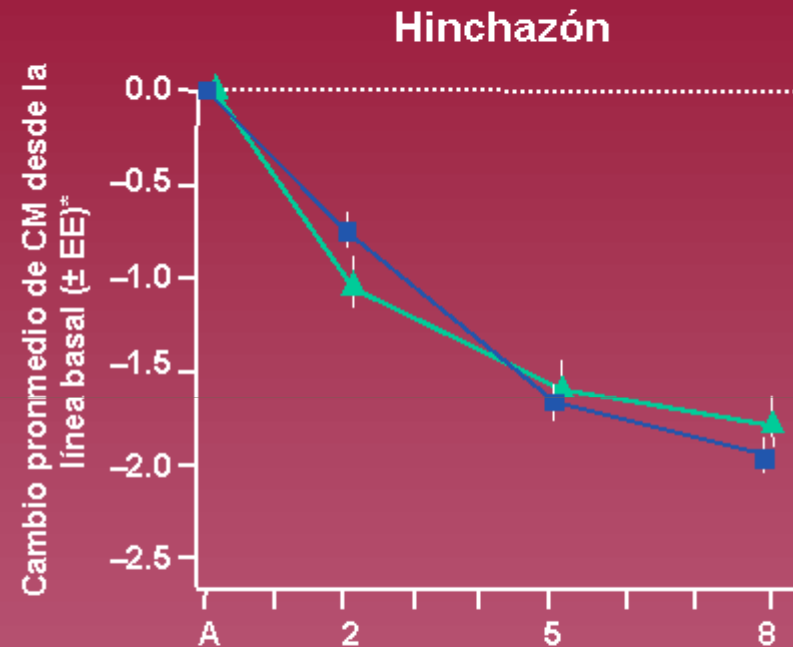
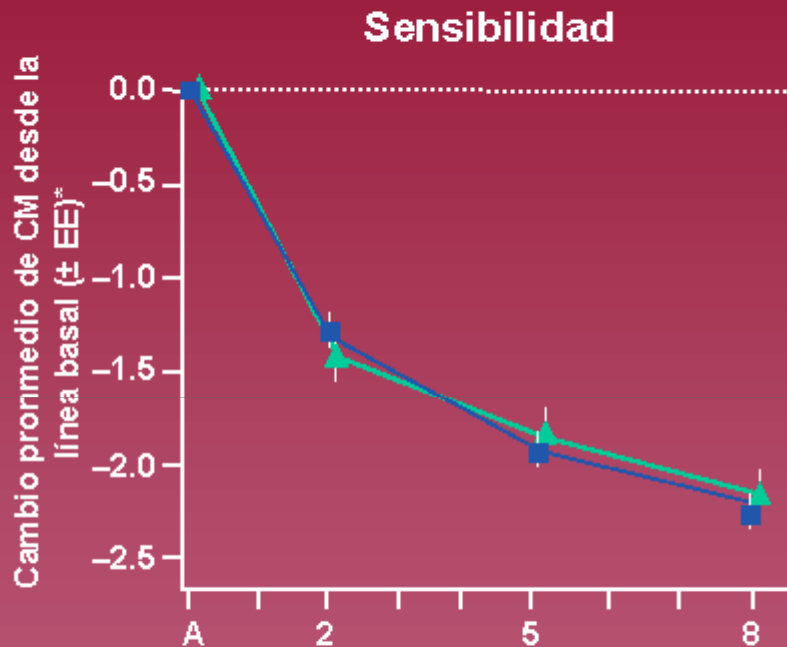
Nuevas drogas

Potenciales blancos terapéuticos

.



Estudio de la Gota – Etoricoxib vs. Indometacina: Estudio de la Sensibilidad e Hinchazón Articular



Ref 1,
Fuente H,
pp D-307A,
D-309B

Ref 1,
Fuente H,
pp D-310A,
D-311A

Días en estudio

Días en estudio

■ Etoricoxib 120 mg
(n=74)

▲ Indometacina 150 mg
(n=73)

* Escala de Likert 0-4 puntos

CM = cuadrado medio; EE = error estándar; A = línea de referencia (línea basal)

Clase en articulo, MSO.

HR Schumacher, J Boice, et al. *BMJ* 2002; 324:1488-92

Análisis de eventos adversos

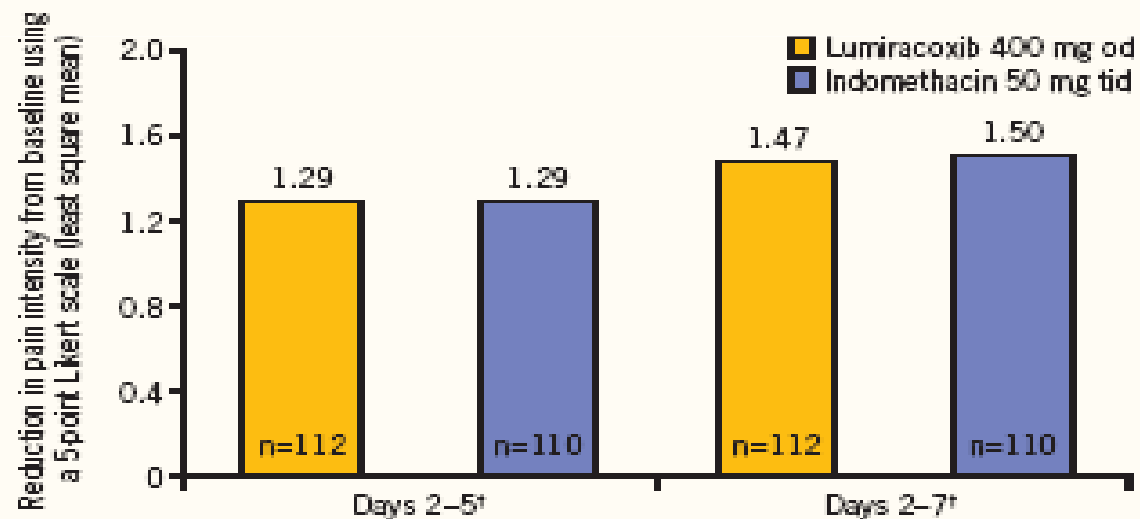
	Etoricoxib n=75	Indometacina n=75	<i>P</i>
1 o mas EA	35 (46,7)	45 (60)	0,141
EA relacionados	17 (22,7)	35 (46,7)	0,003
SAE	0	3 (4)	0,245
Discontinuación por EA	2 (2,7)	8 (10,7)	0,098

H R Schumacher, J Boice, D Daikh, et al. *BMJ* 2002; 324: 1488-92

Lumiracoxib

Se ha discontinuado a pesar de excelentes efectos por **graves SAEs**

Figure 1. Lumiracoxib was as effective as indomethacin at reducing pain intensity from baseline over Days 2–5 and 2–7.



[†]Change in pain intensity = mean baseline score – mean of postbaseline measurements over Days 2–5 and 2–7, respectively

Objetivos:



Estado actual: epidemiología

Diagnóstico

Opciones terapéuticas en gota aguda.

Tratamiento de gota crónica

Potenciales blancos terapéuticos

Nuevas drogas.

Gota Crónica

Principios generales del tratamiento.



- a) Profilaxis del ataque agudo, durante por lo menos 9 meses
- b) Corregir los factores que producen hiperuricemia.
- c) Mantener la diuresis (> 1400 ml/ día.)
- d) Hipouricemiantes.

Dieta rica en purinas, lácteos e ingesta proteica y el riesgo de padecer Gota en Varones.



Estudio prospectivo de cohorte durante 12 años, en una población de 47.150 varones profesionales de la salud, sin historia de gota previa. *Health Prof. Follow-up Study*.

Resultados: 730 casos nuevos. 88% Podagra, 35% compromiso mediotarsiano, 72% hiperuricemia y 11% tofos..

Variable	Riesgo Relativo Multivariado (IC 95%)
Carnes	1,21 (1,04-1,41)
Pescado	1,07 (1,01-1,21)
Vegetales ricos en purinas	0,97 (0,79-1,19)
Lácteos descremados	0,79 (0,71-0,87)
Resultados obtenidos mediante análisis multivariado e independientes de los factores de riesgo habituales de gota	

H Choi, K Atkinson, et al. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.

Gota :

Hipouricemiantes

Objetivo

Urato < 6 mg/dl

E Pascuala, F Sivera. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:122–127.

R Terkeltaub. *The Rheumat* 2007; 7:18-21.

Urato < 5 mg/dl.

Mc Carthy GM. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1489.

Gota

Tratamiento Alopurinol

Iniciar 100 mg/d y progresar cada 2 a 4 semanas hasta 800 mg/d.

2% Hipersensibilidad leve **HLA B5801**

Menos Frecuente Reacciones Graves :
20% de mortalidad.

Planes de desensibilización: Sólo si la
alergia fue leve.

Gota

Alopurinol, cuándo?



- 1- Tofos
- 2- Nefropatía gotosa.
- 3- > 2 ataques agudos/año
- 4- Cambios radiográficos de gota
- 5- Compromiso poliarticular.
- 6- Hiperuricemia asintomática.....

Se debe tratar la hiperuricemia asintomática?



Existe controversia sobre si la
hiperuricemia es un factor
independiente de riesgo
cardiovascular en el hombre

Se debe tratar la hiperuricemia asintomática?

Hiperuricemia se asocia a :

Hipertensión arterial, obesidad, diabetes, dislipemia, etc.

Condiciones todas que aumentan el riesgo cardiovascular

Uricosúricos

***Probenecid** 2 gr/d y **Sulfinpirazona** 400 mg/d pueden usarse como alternativa al alopurinol en pacientes con función renal normal y sin antecedentes de urolitiasis.

***Benzobromarona** 100 a 200 mg/d, poderoso uricosúrico, útil en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Utilidad limitada por hepatotoxicidad.

***Losartan.**

***Fenofibrato.**

W Zang, M Doherty, TBardin, et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-1324.

Modelos Experimentales Investigación preclínica



- Generar disfunción endotelial
- Promover proliferación del músculo liso vascular
 - HTA
 - Injuria Renal

Population Studies

Uric Acid and the Development of Hypertension The Normative Aging Study

Todd S. Perlstein, Olga Gumieniak, Gordon H. Williams, David Sparrow, Pantel S. Vokonas,
Michael Gaziano, Scott T. Weiss, Augusto A. Litonjua

2062 hombres, seguimiento prospectivo durante 21,5 años.

892 (43,3%) desarrollaron HTA

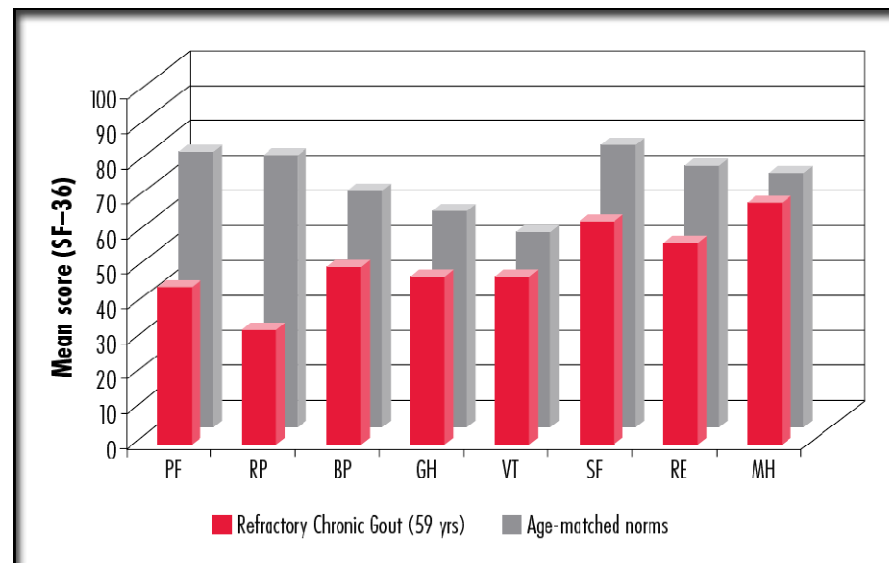
Se realizó un análisis multivariado. La asociación descrita fue independiente del BMI, función renal, diabetes, toma de alcohol, dislipemias y tabaco. El ácido úrico predijo el desarrollo de HTA.

RR 1,10 (IC 95% 1,06 -1,15) $p < 0,001$.

Hypertension. 2006; 48: 1031-1036.

Es tiempo de reevaluar el rol del ácido úrico como factor de enfermedad cardiovascular y diseñar estudios en humanos que permitan resolver esta controversia

Calidad de Vida



R Johnson, D Kang, et al. *Hypertension* 2004. 41(6): 1183.

Potente inhibidor de la xantina oxidasa no análogo de purinas.

FEBUXOSTAT

- No análogo purínico



- Eliminación hepática y renal
- No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

ALLOPURINOL

- Análogo purínico

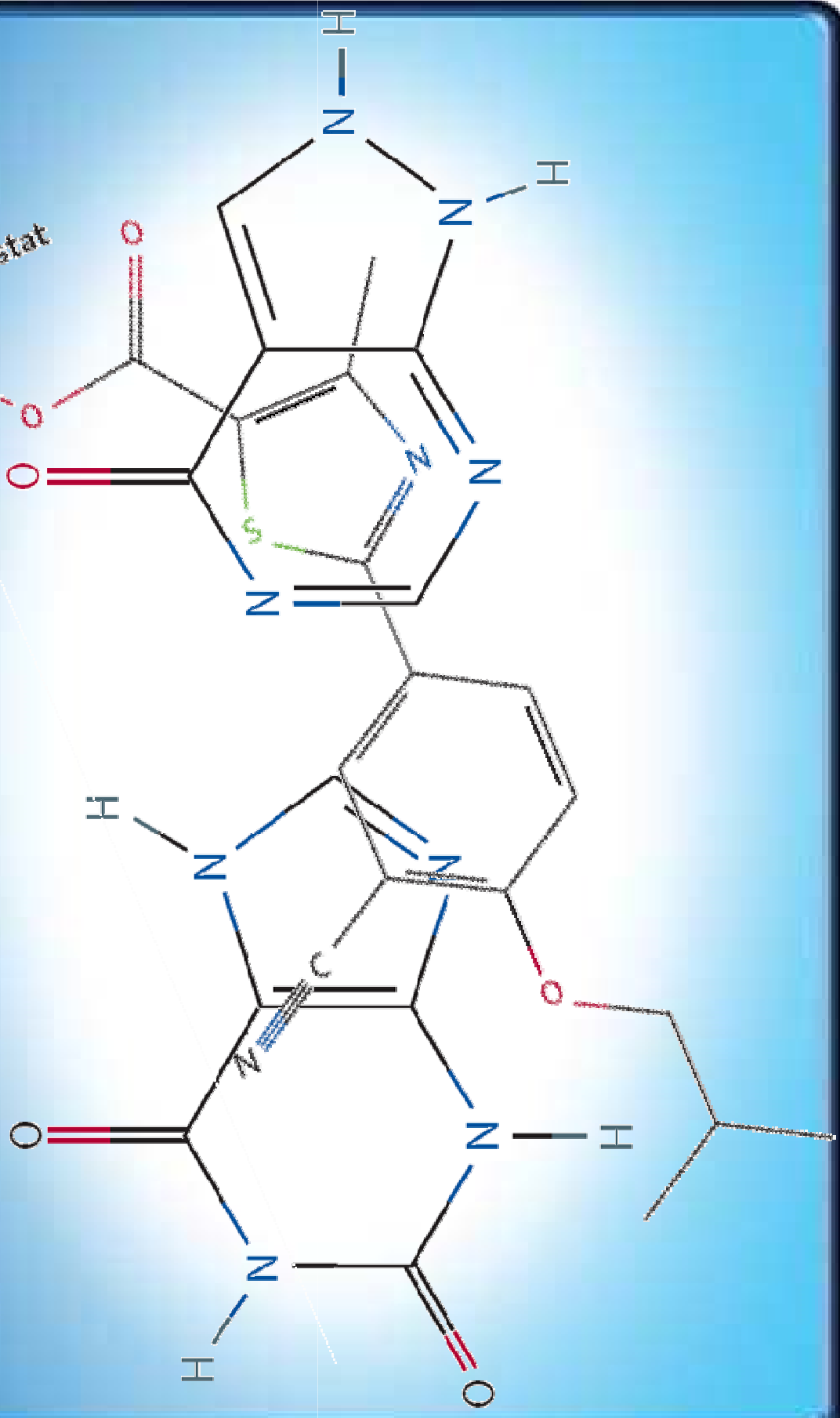


- Eliminación fundamentalmente por excreción renal
- Requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal

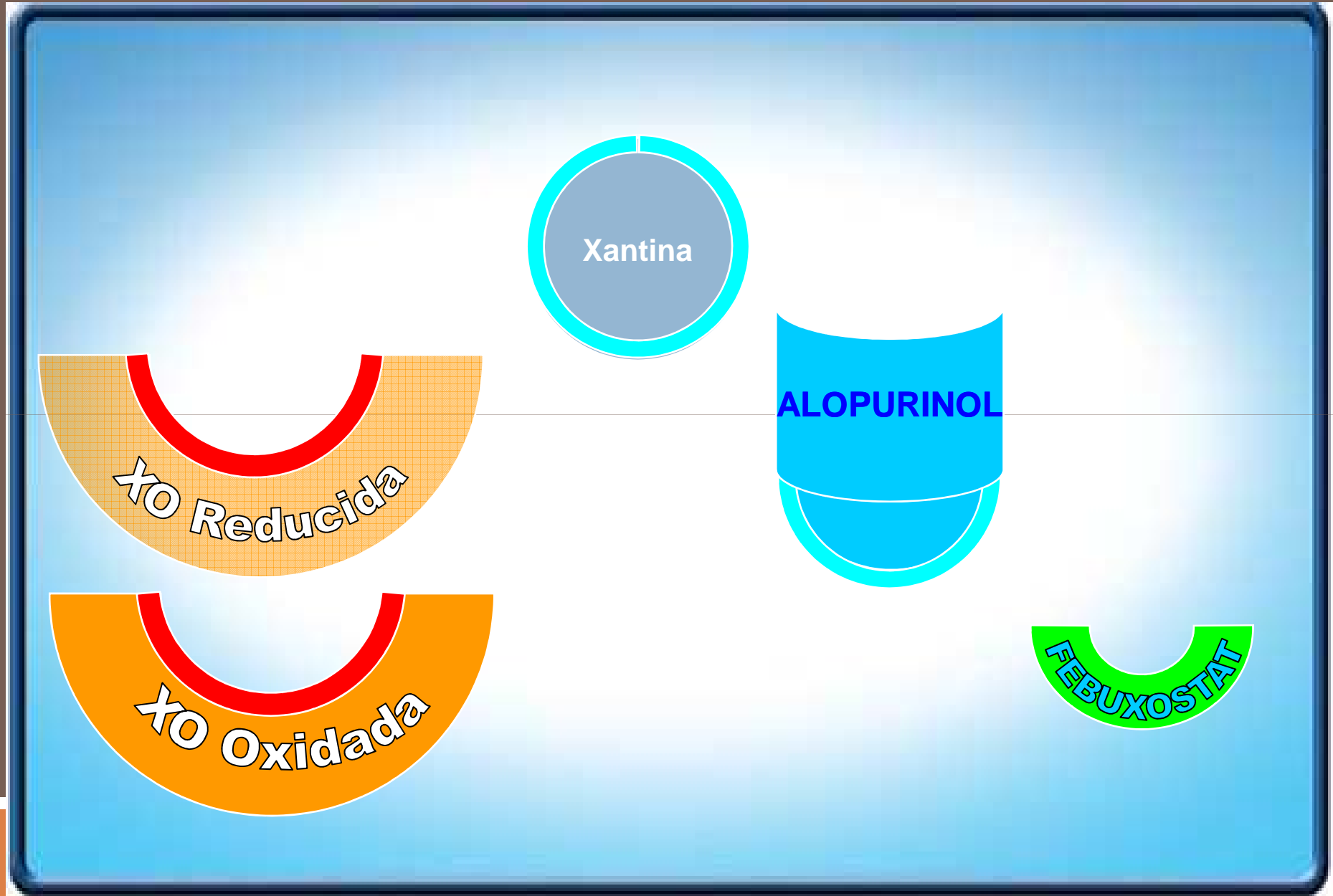
Febuxostat

Allopurinol

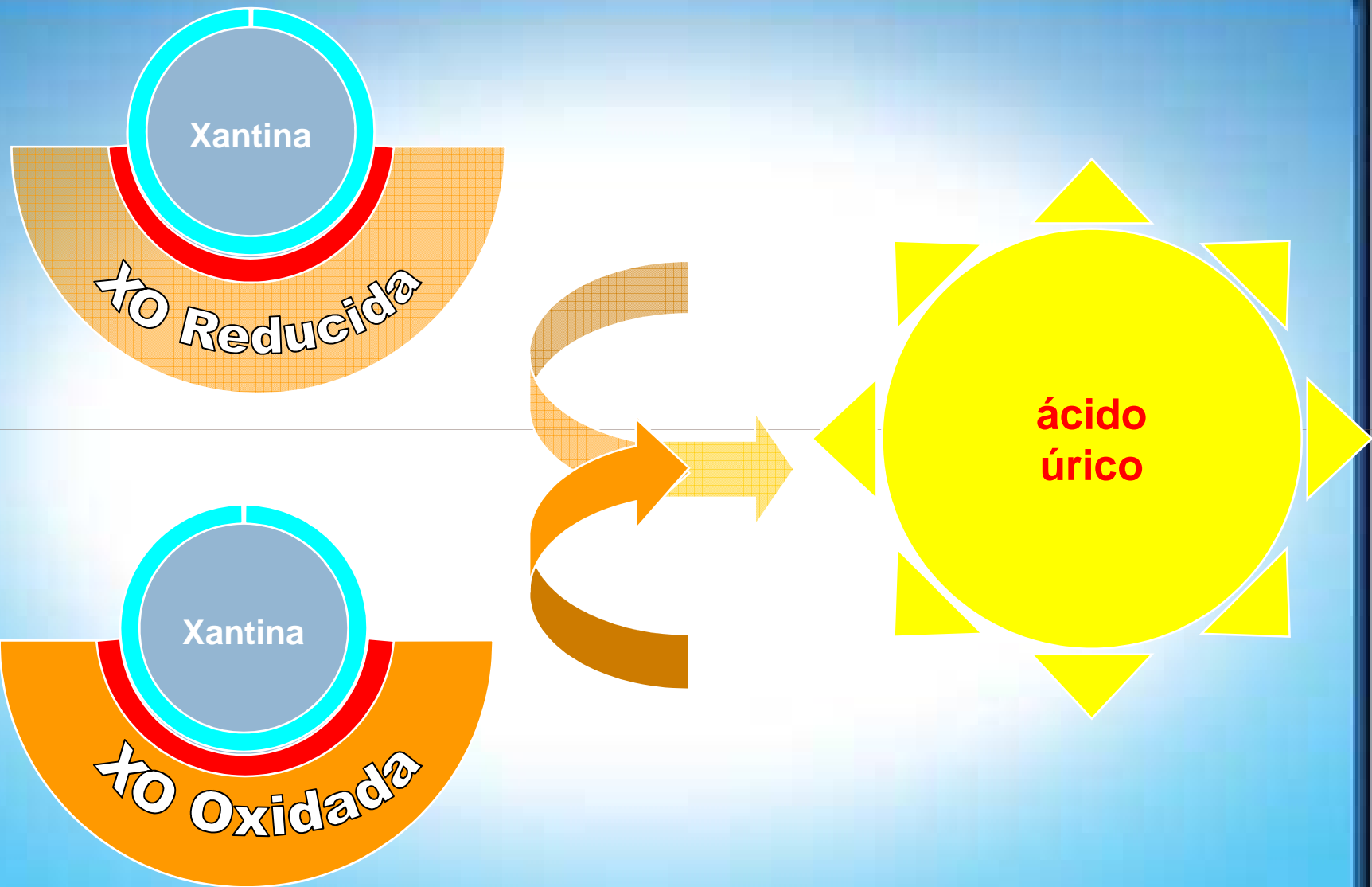
Xanthine



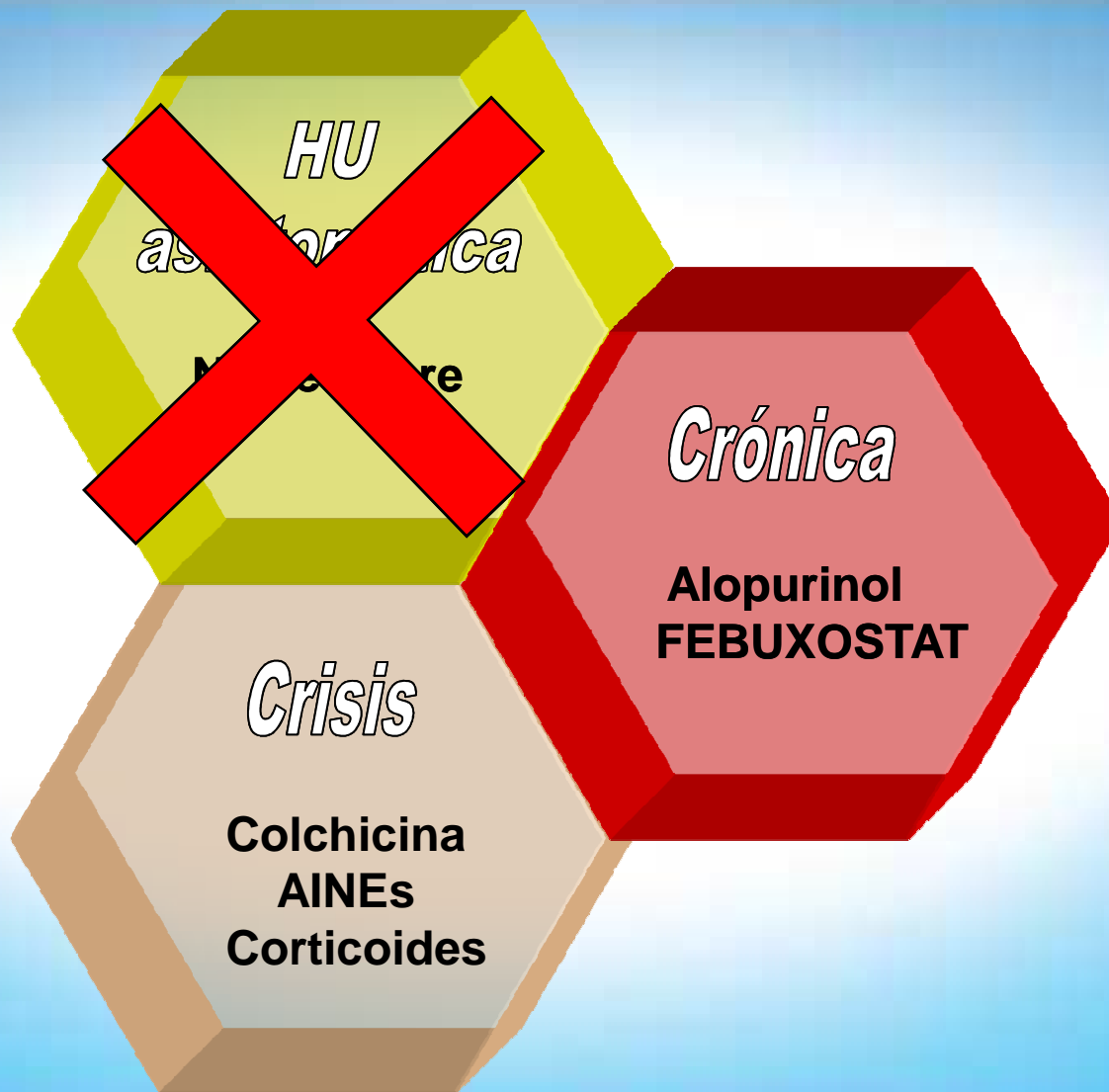
La XO (xantina oxidasa) y sus relaciones.



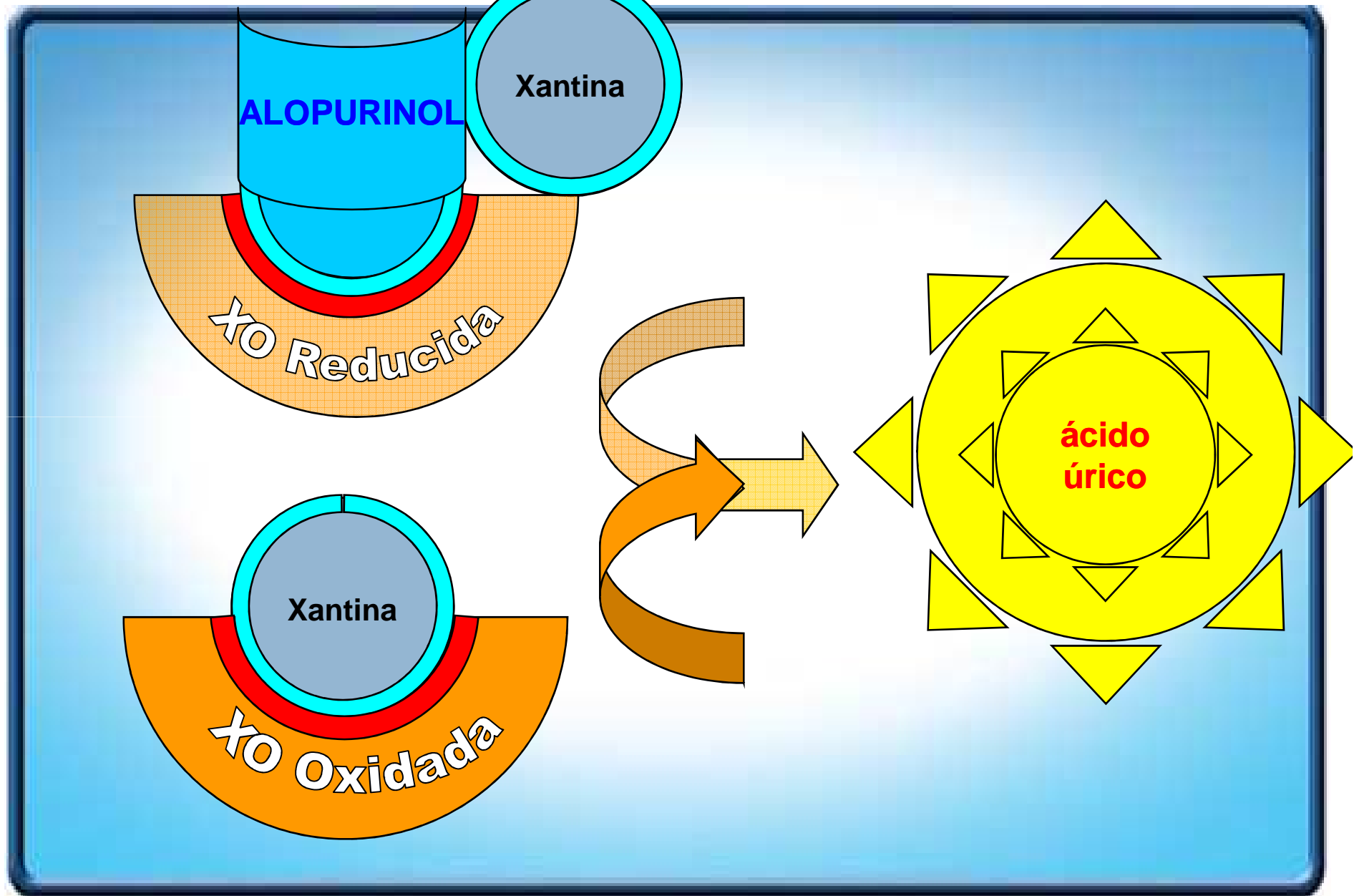
Acción enzimática de la XO (xantina oxidasa)



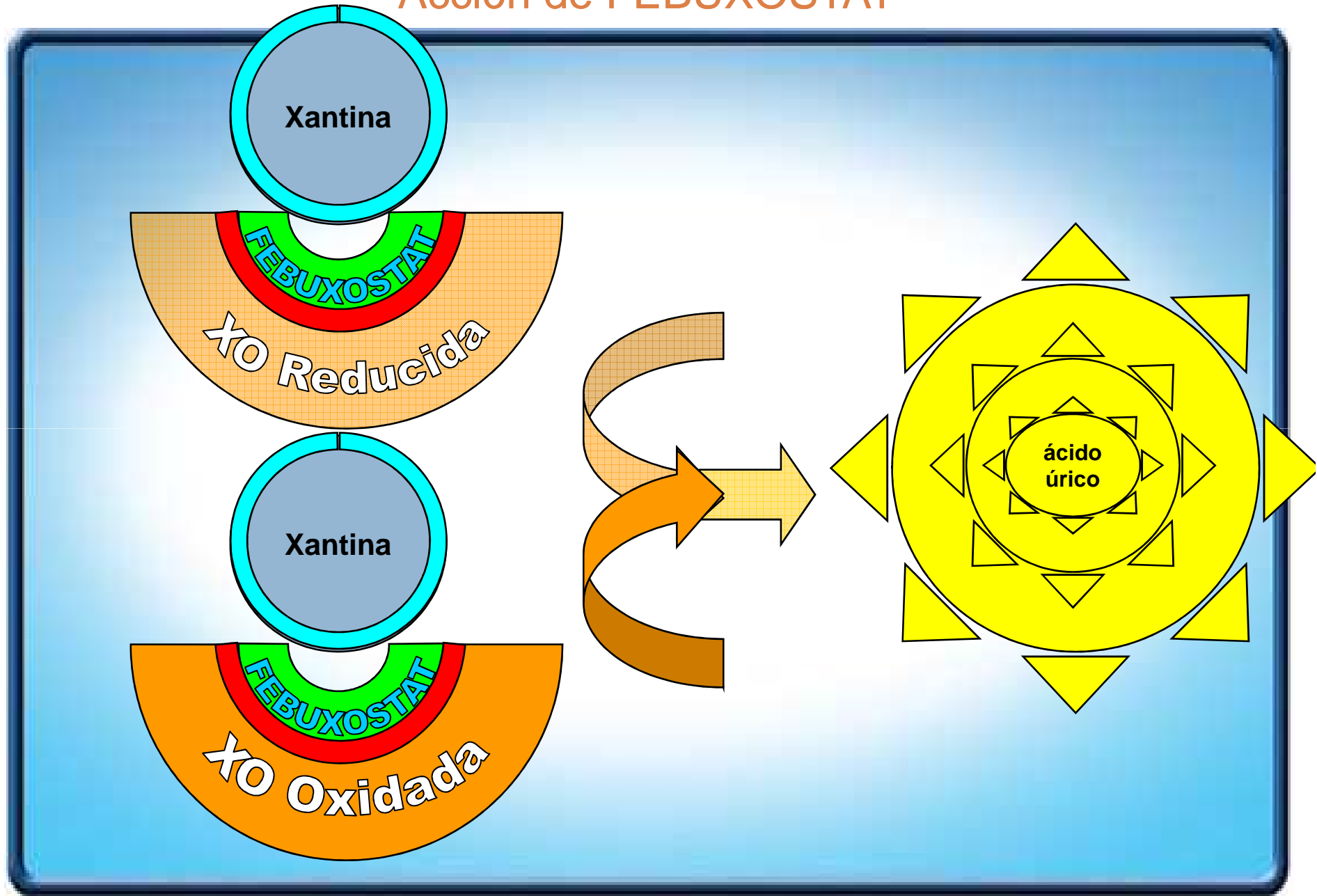
Tratamiento



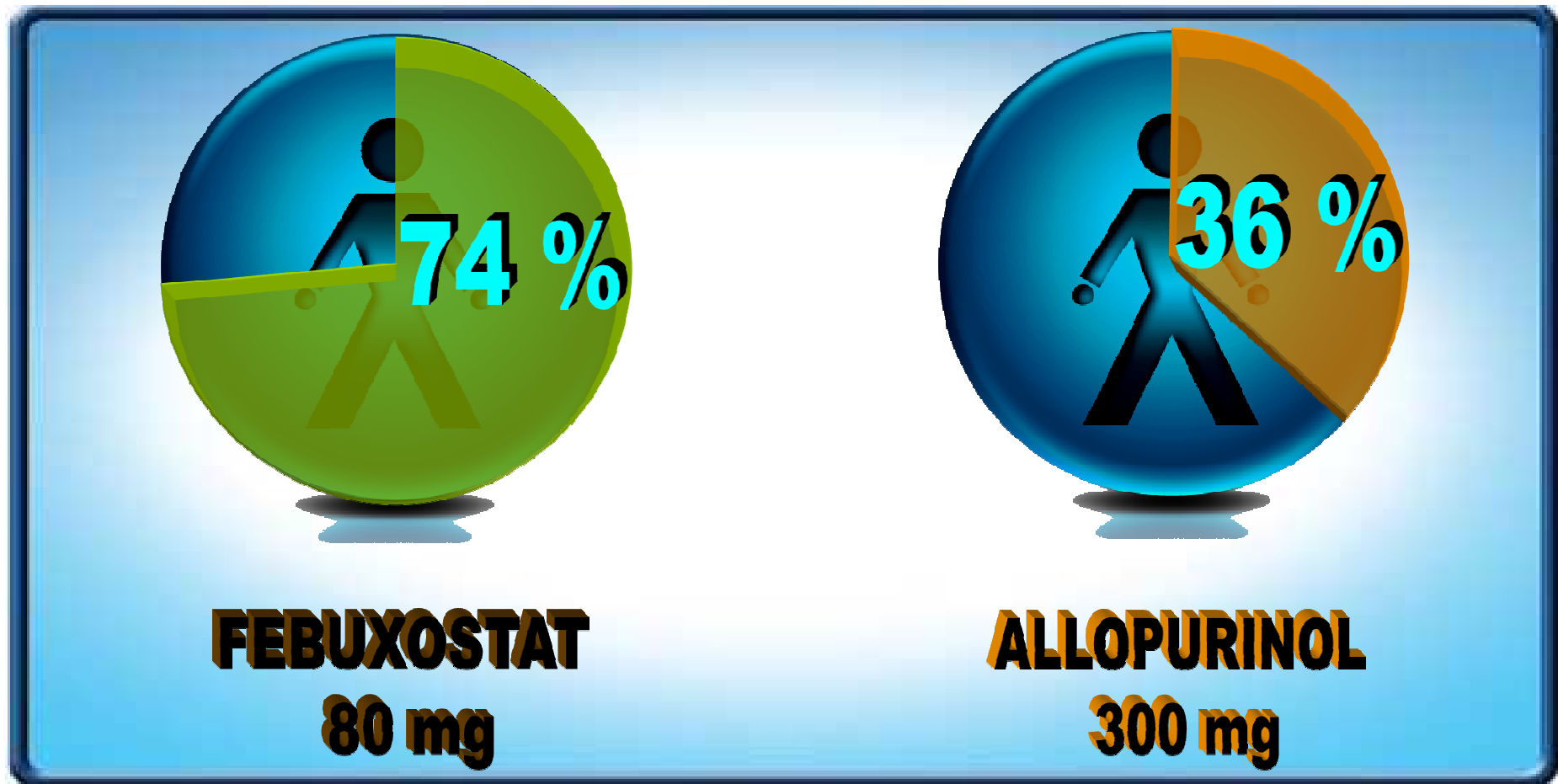
Acción del alopurinol



Acción de FEBUXOSTAT



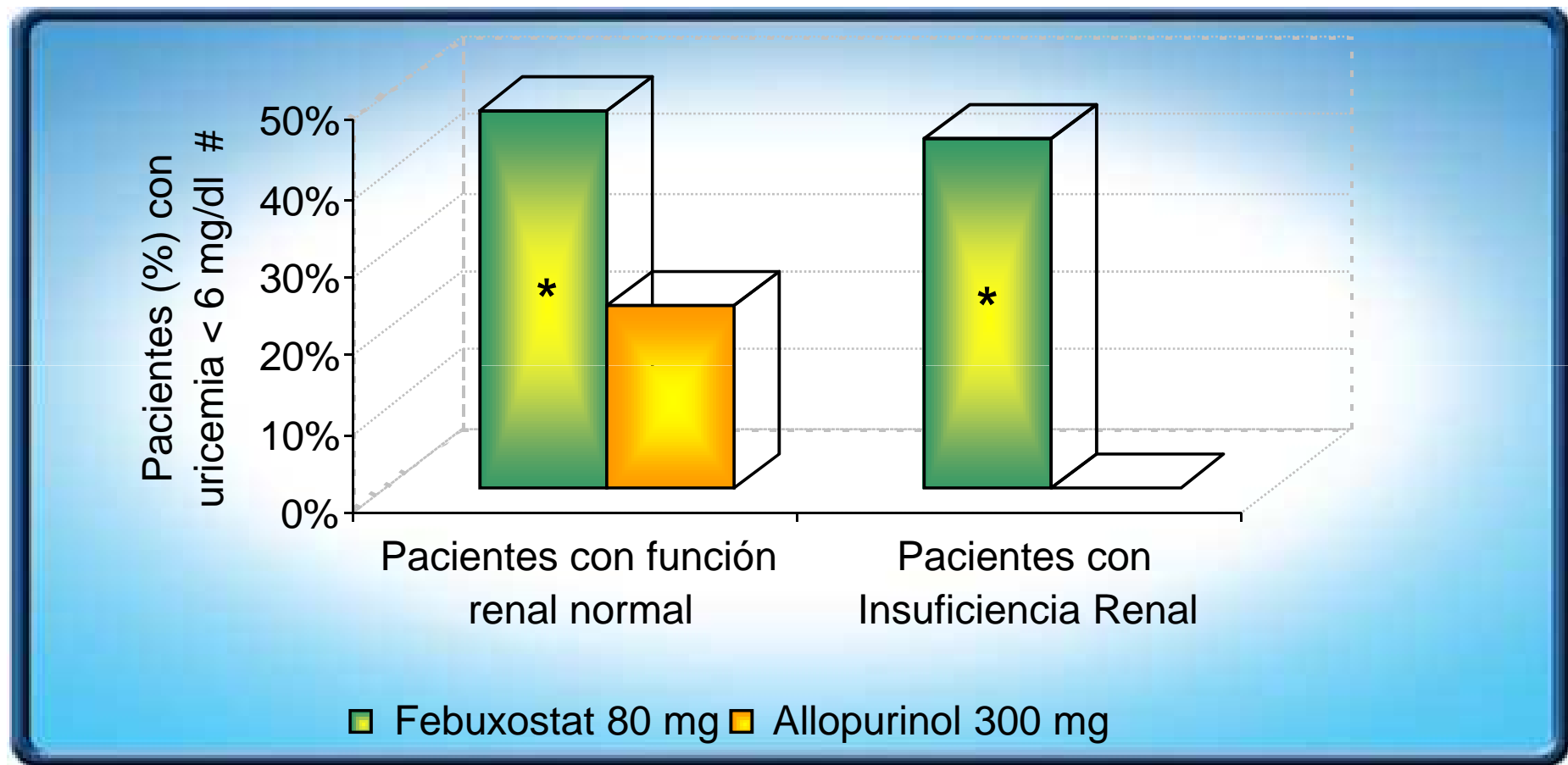
Eficacia en la reducción de la hiperuricemia. *Estudio FACT*



Porcentaje de pacientes que alcanzan el nivel de uricemia objetivo → menor de 6 mg/dl

Febuxostat demostró mayor eficacia que allopurinol en la reducción la hiperuricemia.

Reduce eficazmente la hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal. *Estudio APEX*

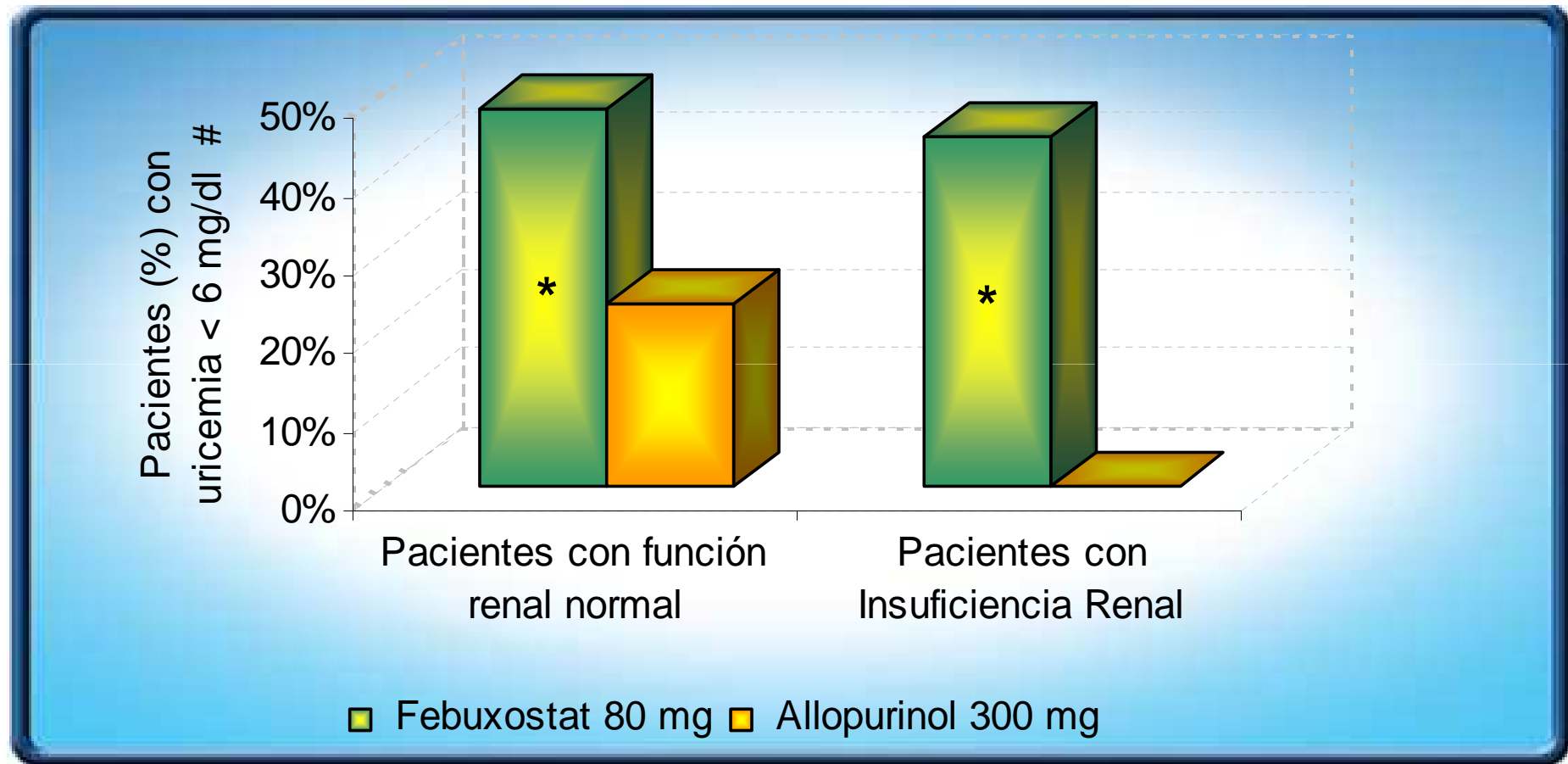


Medición de uricemia en pacientes con o sin insuficiencia renal (leve o moderada), tratados con febuxostat o allopurinol.

* ($p \leq 0,05$) estadísticamente significativo. # Registro de los 3 últimos meses.

Gráfico adaptado de *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59: 1540–1548..

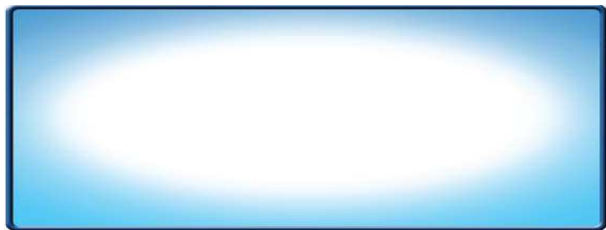
Reduce eficazmente la hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal. *Estudio APEX*



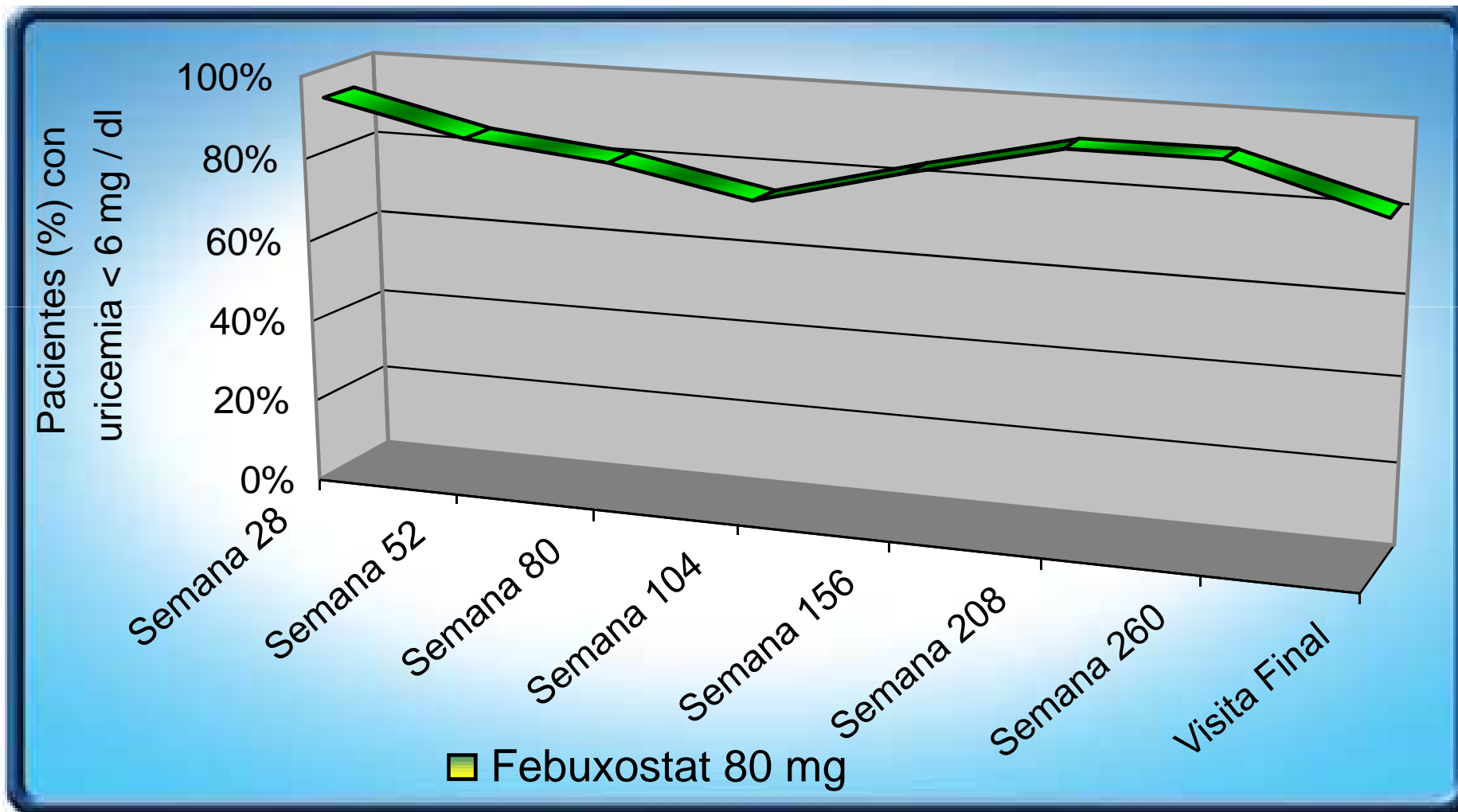
Medición de uricemia en pacientes con o sin insuficiencia renal (leve o moderada), tratados con febuxostat o allopurinol.

* ($p \leq 0,05$) estadísticamente significativo. # Registro de los 3 últimos meses.

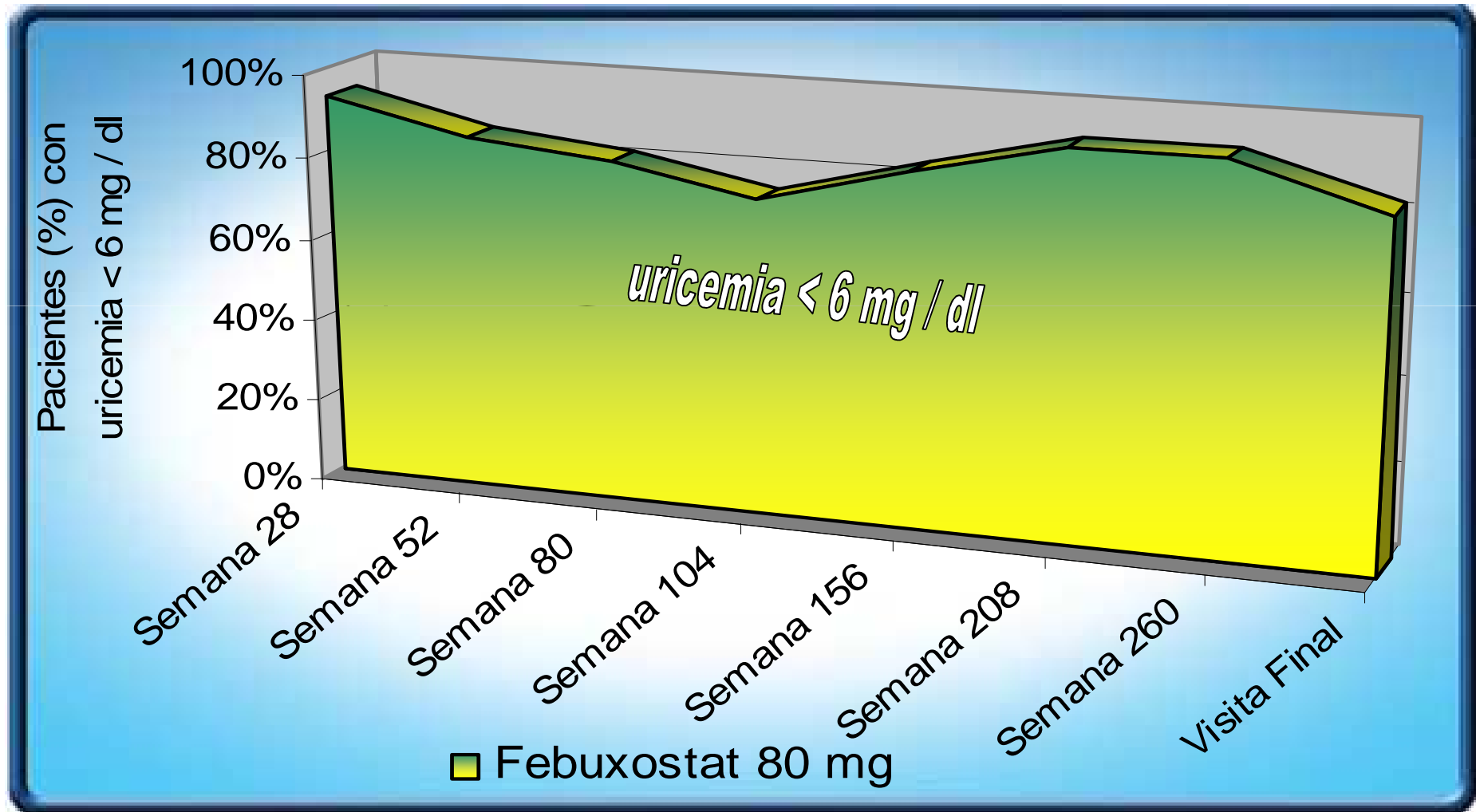
Gráfico adaptado de *Arthritis & Rheumatism* 2008; 59: 1540–1548..



Mantiene la uricemia a largo plazo (5 años) en niveles inferiores a 6 mg/dl. *Estudio FOCUS*

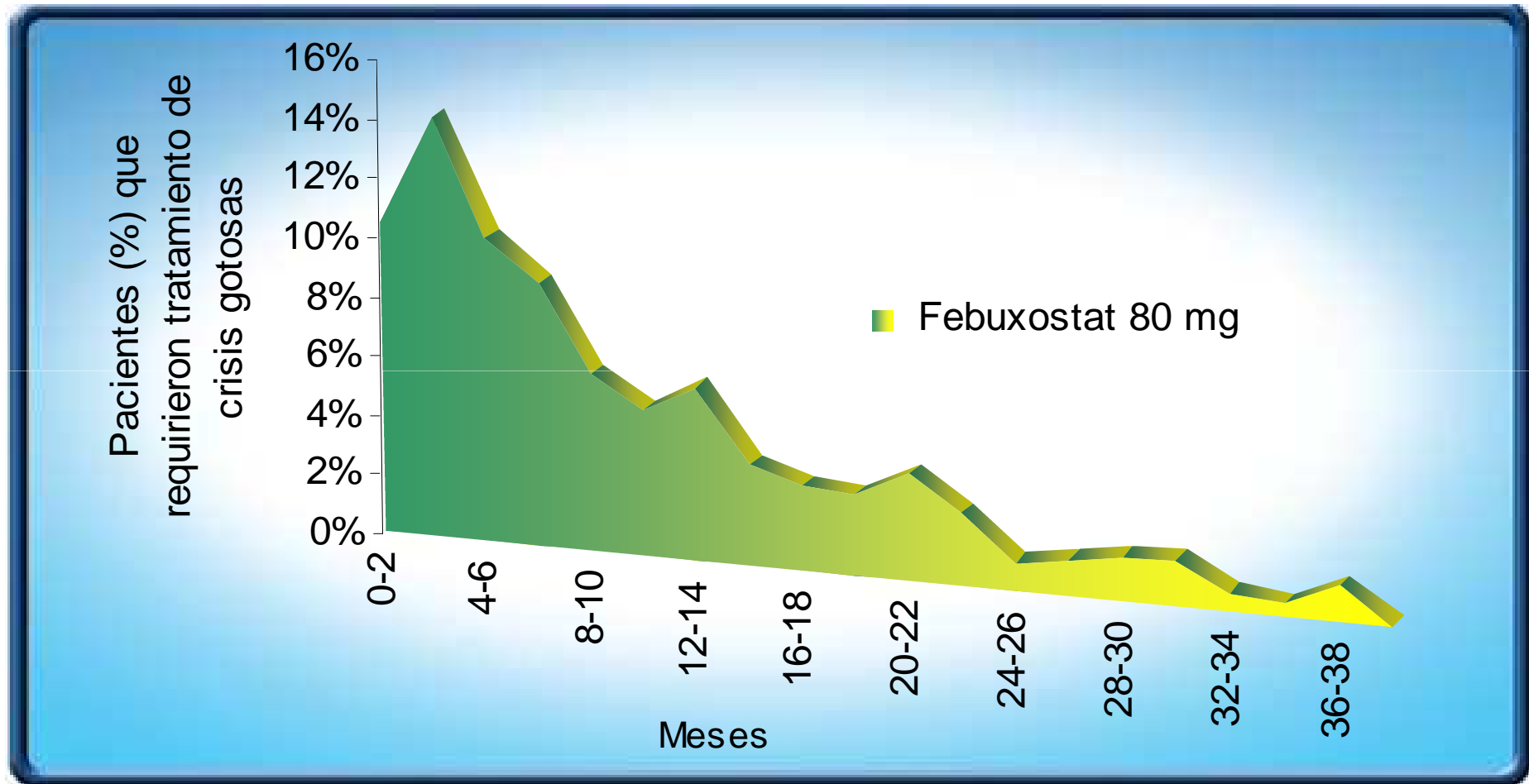


Mantiene la uricemia a largo plazo (5 años) en niveles inferiores a 6 mg/dl. *Estudio FOCUS*



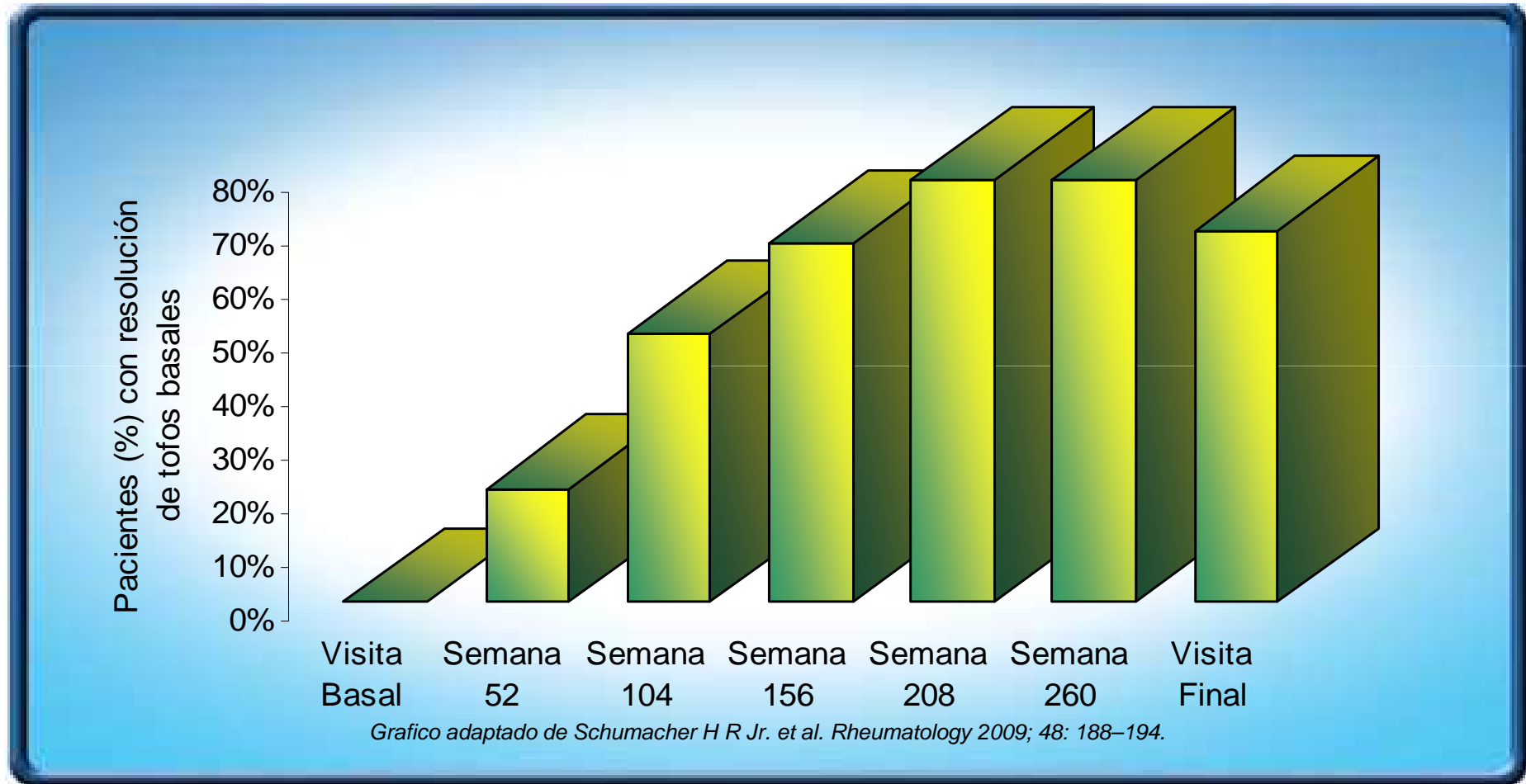
Disminuye la incidencia de crisis gotosas a largo plazo.

Estudios FOCUS y EXCEL



El tratamiento con febuxostat consiguió eliminar las crisis gotosas en la mayoría de los pacientes aun a 5 años.

Resuelve los tofos basales en la mayoría de los pacientes tratados. *Estudio FOCUS*

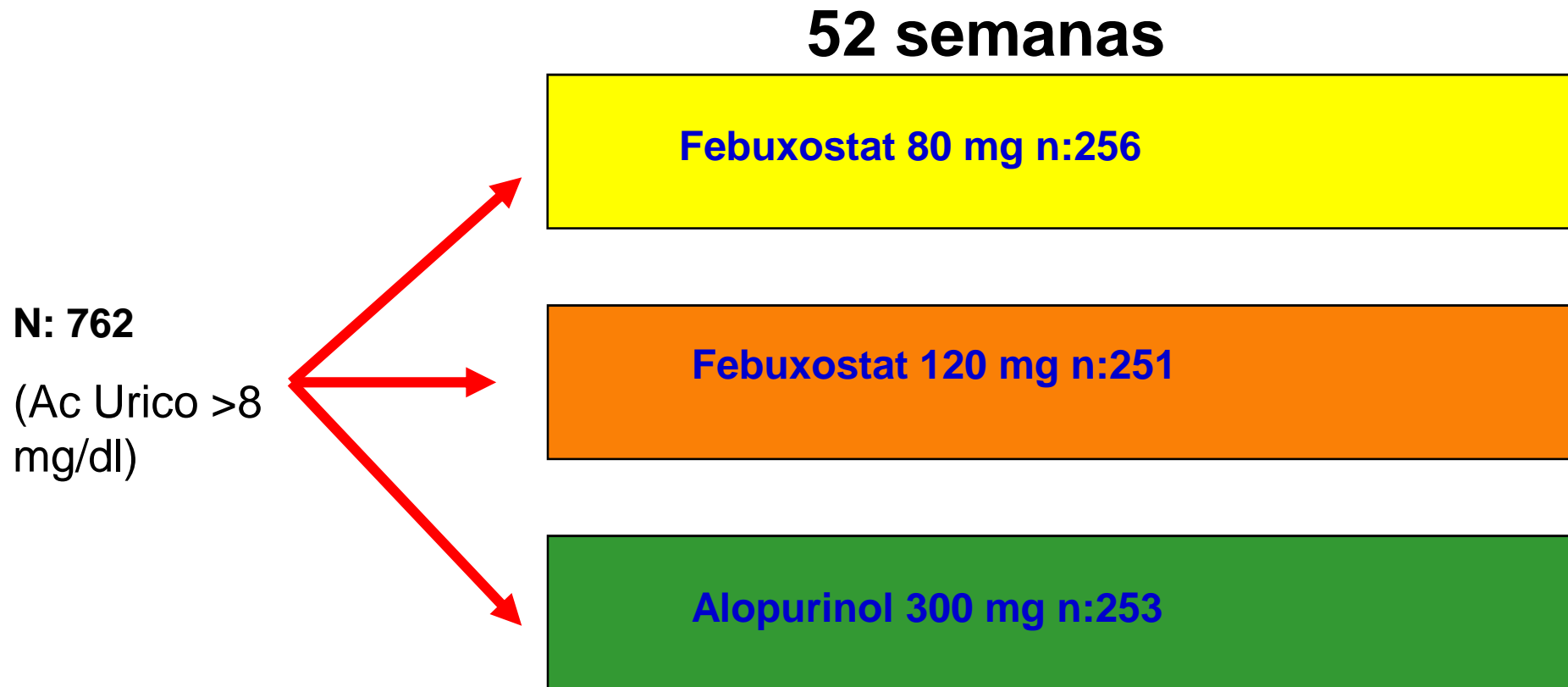


En la mayoría de los pacientes los tofos detectados en la visita de inicio se resolvieron con el tratamiento a largo plazo con febuxostat 40, 80 y 120 mg.

Febuxostat comparado con allopurinol en pacientes con hiperuricemia y gota.

Objetivo primario: ac urico < 6 mg/dl

Objetivos secundarios: disminuir crisis gotosas y area de tofos.

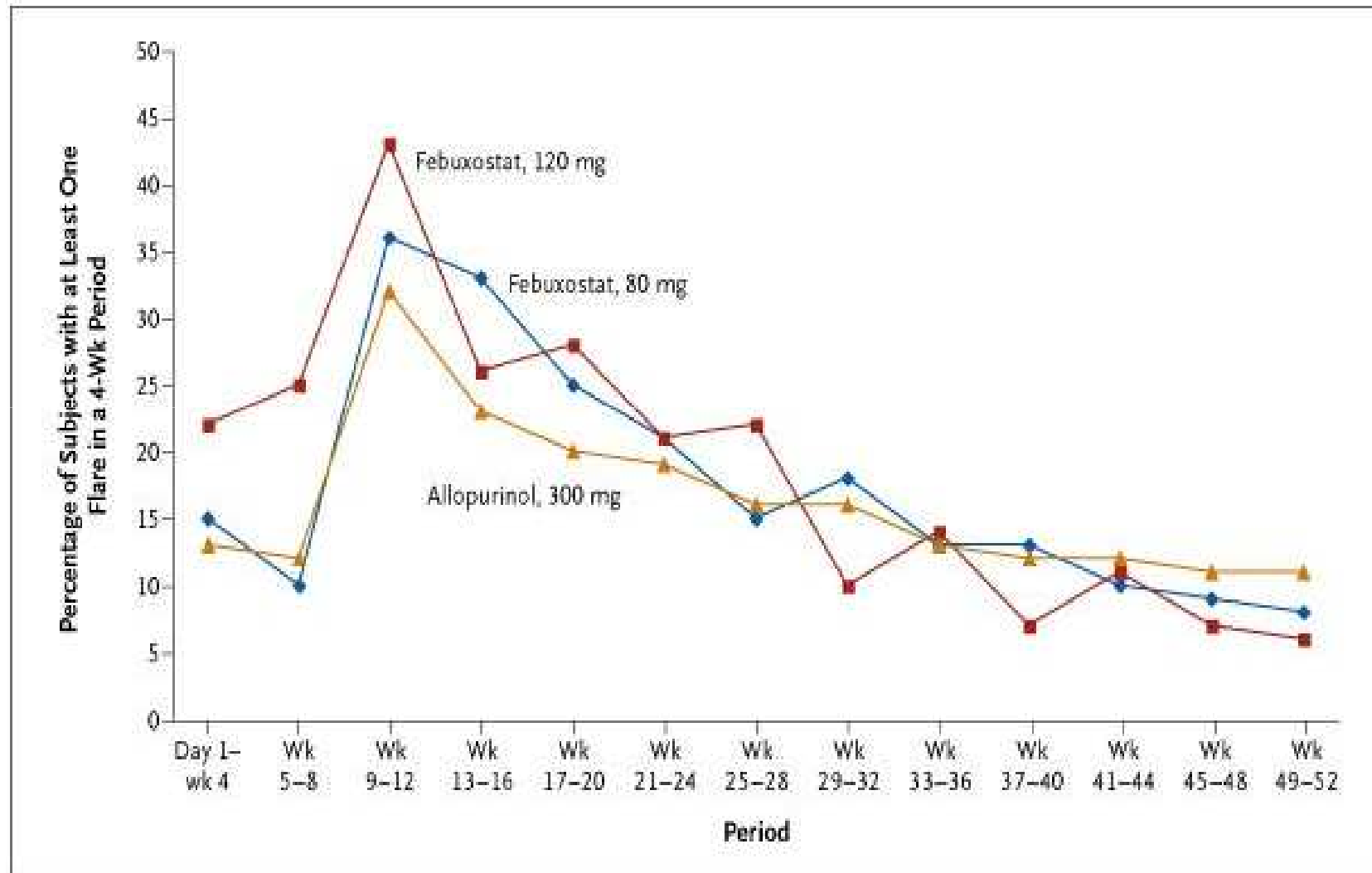


M Becker, H Schumacher, R Wortmann, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61.

Respuesta al tratamiento en los diferentes grupos

End Point	Febuxostat, 80 mg/day	Febuxostat, 120 mg/day	Allopurinol, 300 mg/day
Primary end point			
Serum urate <6.0 mg/dl at last 3 monthly visits†			
No./total no. (%)	136/255 (53)	154/250 (62)	53/251 (21)
Difference in proportions, 80-mg febuxostat vs. allopurinol — % (97.5% CI)‡	32 (23.1–41.5)		
P value§	<0.001		
Difference in proportions, 120-mg febuxostat vs. allopurinol — % (97.5% CI)‡	41 (31.5–49.5)		
P value§	<0.001		

PORCENTAJE DE PTS CON AL MENOS UNA CRISIS EN UN PERIODO DE 4 SEMANAS



M Becker, H Schumacher, R Wortmann, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61

Table 3. Summary of Adverse Events.

Adverse Event	Febuxostat, 80 mg/day (N=256)	Febuxostat, 120 mg/day (N=251)	Allopurinol, 300 mg/day (N=253)
	<i>no. of patients (%)</i>		
Any treatment-emergent event*	205 (80)	189 (75)†	215 (85)
Any serious adverse event‡§	11 (4)	21 (8)	19 (8)
Any treatment-related adverse event¶	63 (25)	60 (24)	57 (23)
Most frequent treatment-related adverse events			
Liver-function test abnormalities	9 (4)	13 (5)	11 (4)
Diarrhea	8 (3)	7 (3)	8 (3)
Headaches	3 (1)	4 (2)	8 (3)
Joint-related signs and symptoms (arthralgia, joint stiffness or swelling)	2 (<1)	6 (2)	6 (2)
Musculoskeletal and connective-tissue signs and symptoms (back, chest-wall, flank, or extremity pain and musculoskeletal stiffness)	5 (2)	3 (1)	5 (2)
Gastrointestinal atonic and hypomotility disorders (constipation, gastro-esophageal reflux disease)	5 (2)	2 (<1)	4 (2)
Nausea and vomiting symptoms	5 (2)	3 (1)	3 (1)
Neurologic signs and symptoms (dizziness, dysgeusia)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)
Asthenic conditions (asthenia, fatigue)	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)
Gastrointestinal signs and symptoms (epigastric and stomach discomfort)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Erythema (erythematous rash)	1 (<1)	1 (<1)	4 (2)
Peripheral edema	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)

M Becker, H Schumacher, R Wortmann, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2450-61

Excelente perfil de seguridad.

Estudio CONFIRMS

Eventos adversos más
frecuentemente reportados ($\geq 5\%$)

Febuxostat 80 mg
Pacientes (%)

Infecciones del tracto respiratorio superior

7,0%

Anormalidades de la función hepática

6,9%

Rash

5,6%

Diarrea

6,2%

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido
conectivo y signosintomatología no caracterizada

5,0%

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

□ Absorción

- Es de por lo menos 49%; y las Cmax se producen entre 1 y 1,5 horas.
- **FEBUXOSTAT** puede tomarse sin tener en cuenta el horario de las comidas.
- **FEBUXOSTAT** puede tomarse independientemente del empleo de antiácidos.

□ Metabolismo

- **Conjugación** (vía las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa) y **oxidación** (vía las enzimas del citocromo P450) **hepáticas**.
- **vida media** de eliminación: 5 – 8 horas.
- **Eliminación:** se elimina **por vía hepática y renal** (de la dosis administrada se recupera 49 % en orina y 45 % en heces).
- **No se registra acumulación** de droga, con la administración de dosis terapéuticas cada 24 horas.
- **No es necesario ajustar** la dosis en:
 - **pacientes geriátricos.**
 - **insuficiencia renal leve a moderada.**
 - **disfunción hepática leve o moderada.**

CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Contraindicaciones:

- ❑ **Tratamiento concomitante con agentes que son sustratos de la xantina oxidasa (XO) (azatioprina, mercaptopurina o teofilina) → La inhibición de la XO ejercida por febuxostat puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos agentes, provocando toxicidad.**
- ❑ **Hipersensibilidad.**

Advertencias y precauciones:

- ❑ **Incremento de las crisis gotosas → después de iniciado el tratamiento.**
- ❑ **Eventos tromboembólicos cardiovasculares → No se ha establecido una relación causal.**
- ❑ **Elevaciones de las aminotransferasas → No se detectó relación dosis-efecto.**
- ❑ **Por no existir estudios controlados, no se ha establecido la seguridad y eficacia de febuxostat en:**
 - embarazadas
 - amamantamiento
 - menores de 18 años de edad
 - insuficiencia severa renal o hepática
 - hiperuricemia secundaria



Objetivos:



Estado actual: epidemiología

Diagnóstico

Opciones terapéuticas en gota aguda.

Tratamiento de gota crónica en pacientes
sintomáticos y asintomáticos

Nuevas drogas

Potenciales blancos terapéuticos

.

...recombinante:

Uricasa Recombinante: **Rasburicasa.**

Aprovada por la FDA para prevenir el Sme de Lisis Tumoral post quimioterapia .

***Toxicidad:** alergia, metahemoglobinemia, renal y hepática, reacciones anafilácticas.

Puricasa.

Uricasa recombinante porcina PEGylada,
sc, iv, < hipersensibilidad

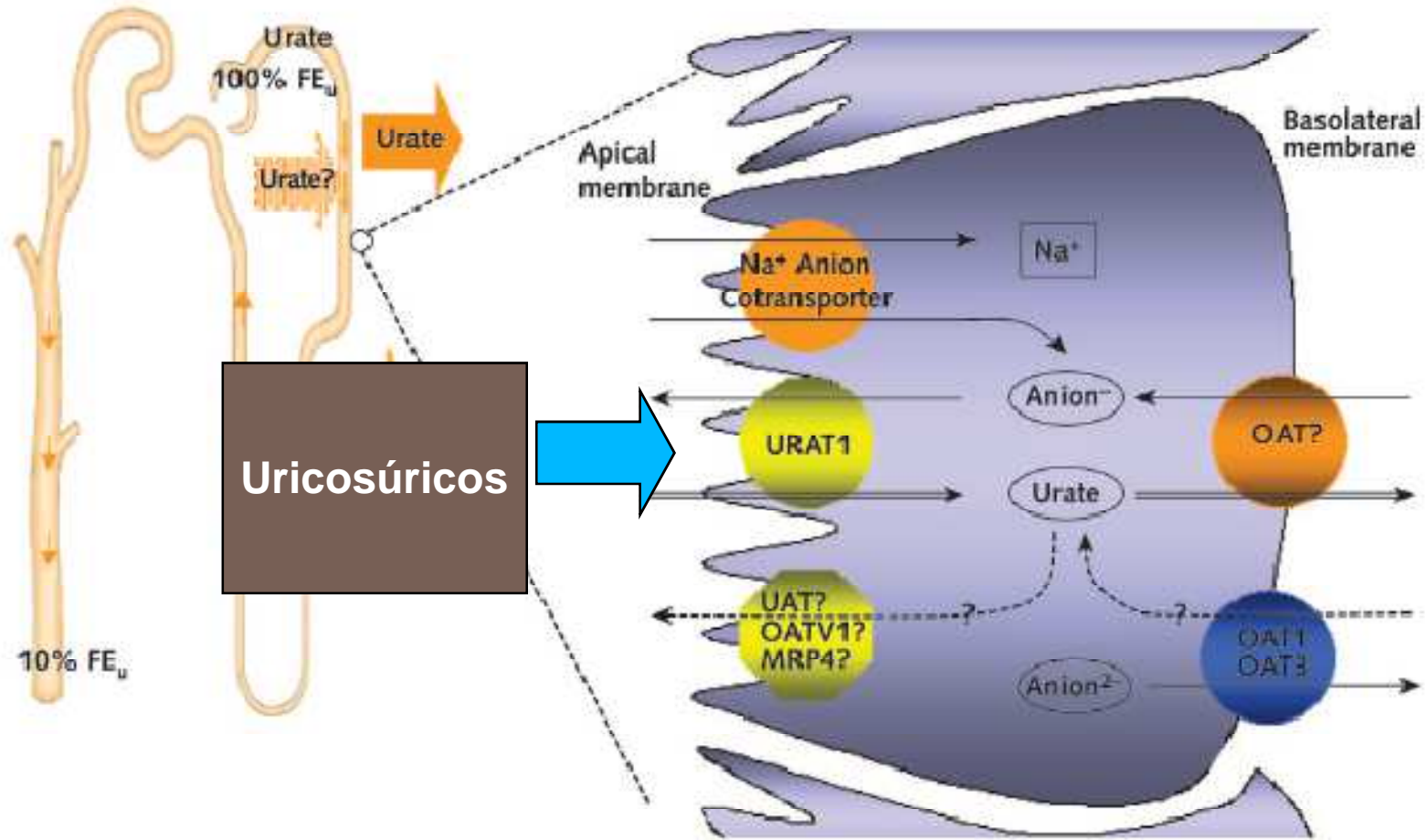
CANAKINUMAB (ILARIS)



- **Anticuerpo monoclonal anti-IL1 β (mediador clave) para profilaxis de ataque de gota.**
- **Se realizó un estudio doble ciego de 432 pacientes con artritis gotosa en tratamiento con allopurinol. Se randomizaron a Canakinumab en dosis mayor o igual a 50 mg subcutáneo o Colchicina 0,5 mg/día.**
- **Este estudio demostró que Canakinumab reduce en forma significativa los ataques agudos de gota comparado con Colchicina.**

Potenciales blancos terapéuticos

Mecanismos de transporte renal de urato.



Naohiko Anzai, Yoshikatsu Kanai and Hitoshi Endou. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:151–157.

Tabla Cristales y material birrefringente en el líquido articular

Cristal	Tamaño (μ)	Forma,	Birrefringencia	,elongación,	Tinción
Urato monosódico (UM)	2-20	Agujas bastones	Intensa	Negativa	De Galanta
Pirofosfato de calcio (PiFCa)	2-10	Romboides, cuadros	Débil o ausente	Positiva débil o ausente	Rojo de alizarina
Hidroxiapatita (HA)	5-20	Esférulas	Ausente	Ausente	Hematoxilina/esosina
		Masas polimórficas			Rojo de alizarina
Oxalato de calcio (OX)	2-10	Piramidal cuadrados	Intensa o ausente,	Positiva fuerte o	Pizzolato
		badajo de campana	ausente		Rojo de alizarina
polimórfos					
Colesterol (Col)	10-80	Rectángulos con muescas	Intensa	Positiva o negativa	Sudan negro
agujas					
Cristales Sudán lípidos	2-8	Cruces de malta	Intensa	Positiva	Sudan negro
lípidos					
Glucocorticoides	4-15	Bastones romboides	Intensa	Positiva o negativa	
polimórficos					
Charcot-Leyden	17-25	Bipiramidales hexagonales	Intensa	Positiva o negativa	Hematoxilina/eosina
Paraproteínas/ inmunoglobulinas	30-40	Bastones, rectángulos poligonos	Intensa	Positiva o negativa	Hematoxilina/eosina
Mematoidina/ hemoglobina	10-12	Rectángulos	Intensa	Positiva o negativa	Fouchet
Cuerpos extraños	Variable	Variable	Intensa o ninguna	Positiva o negativa	
Artefactos	Muy variable	Muy polimórfos	Intensa o ninguna	Positiva o negativa	