

La gota, una enfermedad metabólica actual: comorbilidades y nuevas terapias

Gout, a current metabolic disease: comorbidities and new therapies

Natsuko Paniagua-Díaz,^{*} Javier Fernández-Torres,[‡] Yessica Zamudio-Cuevas,[‡] Karina Martínez-Flores,[‡] María Fernanda Pérez-Ruiz,[§] Ambar López-Macay[‡]

Palabras clave:

gota, hiperuricemia, transportadores de uratos, ácido úrico, obesidad.

Keywords:

gout, hyperuricemia, urate transporters, uric acid, obesity.

Resumen

La gota es una enfermedad metabólica multifactorial que se asocia a hiperuricemia, síndrome metabólico, obesidad, hipertensión, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. El tratamiento tradicional se enfocó durante mucho tiempo en controlar manifestaciones clínicas como dolor agudo, enrojecimiento y edema del paciente mediante el uso de inhibidores de la síntesis de ácido úrico, colchicina y antiinflamatorios no esteroideos. Actualmente se consideran nuevos medicamentos enfocados en el control excreción-reabsorción del ácido úrico y el tratamiento de las comorbilidades de la enfermedad. En muchos países se considera que los casos de gota han ido en aumento a lo largo de la última década, algunos sugieren que esto puede deberse al incremento de enfermedades metabólicas como la obesidad y diabetes, pero también a la presencia de síndrome metabólico. En México, en los últimos años la hiperuricemia e hipertensión han aumentado a la par de la obesidad y diabetes, tanto en niños como adultos. Esta revisión está dirigida a mostrar la relevancia en el tratamiento de las comorbilidades del paciente con gota como parte importante para la prevención y combate a la enfermedad, a la par de controlar la inflamación e hiperuricemia. En países como México, la obesidad, diabetes y las enfermedades cardiovasculares son un problema de salud, es importante considerar que la prevalencia de la gota puede aumentar rápidamente en los próximos años. El correcto diagnóstico y seguimiento del paciente, es esencial para el control de la enfermedad, por lo que reconocer a la gota como una enfermedad multifactorial, donde existen diversos factores que favorecen la inflamación, ayudará a diseñar mejores estrategias terapéuticas.

Abstract

Gout is a multifactorial metabolic disease associated with hyperuricemia, metabolic syndrome, obesity, hypertension, hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Traditional treatment has long focused on controlling clinical manifestations such as acute pain, redness and edema of the patient through the use of uric acid synthesis inhibitors, colchicine and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Currently, new medications focused on the excretion-reabsorption control of uric acid are considered. In many countries it is considered that cases of gout have been increasing over the last decade, some suggest that this may be due to the increase in metabolic diseases such as obesity and diabetes but also to the presence of metabolic syndrome. In Mexico, in recent years hyperuricemia and hypertension have increased along with obesity and diabetes in both children and adults. This review is aimed at showing the importance of treating comorbidities in patients with gout as an important part of preventing and combating the disease while controlling inflammation and hyperuricemia. In countries like Mexico where obesity, diabetes and cardiovascular diseases are a health problem, it is important to consider

* Cohortias. Ciudad de México, México.

‡ Laboratorio de Líquido Sinovial, Instituto Nacional de Rehabilitación «Luis Guillermo Ibarra Ibarra». Ciudad de México, México.

§ Universidad Autónoma Metropolitana. Ciudad de México, México.

Correspondencia:

Ambar López-Macay

Av. México Xochimilco, Núm. 289, Col. Arenal de Guadalupe, 14389, Tlalpan, Ciudad de México, México.

Tel: 59991000, ext. 19501 y 19502

E-mail: lopez_macay@yahoo.com.mx

Recibido: 8 de mayo de 2024

Aceptado: 22 de julio de 2024



Citar como: Paniagua-Díaz N, Fernández-Torres J, Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Pérez-Ruiz MF, López-Macay A. La gota, una enfermedad metabólica actual: comorbilidades y nuevas terapias. Invest Discapacidad. 2024; 10 (3): 211-220. <https://dx.doi.org/00.00000/00000>



that the prevalence of gout may increase rapidly in the coming years. In countries like Mexico where obesity, diabetes and cardiovascular diseases are a health problem, it is important to consider that the prevalence of gout may increase rapidly in the coming years. The correct diagnosis and follow-up of the patient is essential for the control of the disease, so recognizing gout as a multifactorial disease, where there are various factors that favor inflammation, will help design better therapeutic strategies.

INTRODUCCIÓN

La gota es una de las artritis inflamatorias más comunes y ha incrementado su prevalencia a nivel mundial en las últimas tres décadas.¹⁻³ Esta enfermedad se caracteriza por el depósito de cristales de urato monosódico (CUM) en las articulaciones, principalmente en pies, manos, rodillas y codos. Estos depósitos se forman por la sobreproducción o la hipoexcreción de ácido úrico (AU). Se sabe que existen factores de riesgo asociados a la gota, como la hipertensión, la obesidad, diabetes y también alteraciones metabólicas importantes como triglicéridos y colesterol total altos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas y niveles altos de AU en sangre, por lo tanto, la dieta y factores ambientales como el consumo de alcohol pueden favorecer la presencia de los ataques agudos de gota.^{4,5}

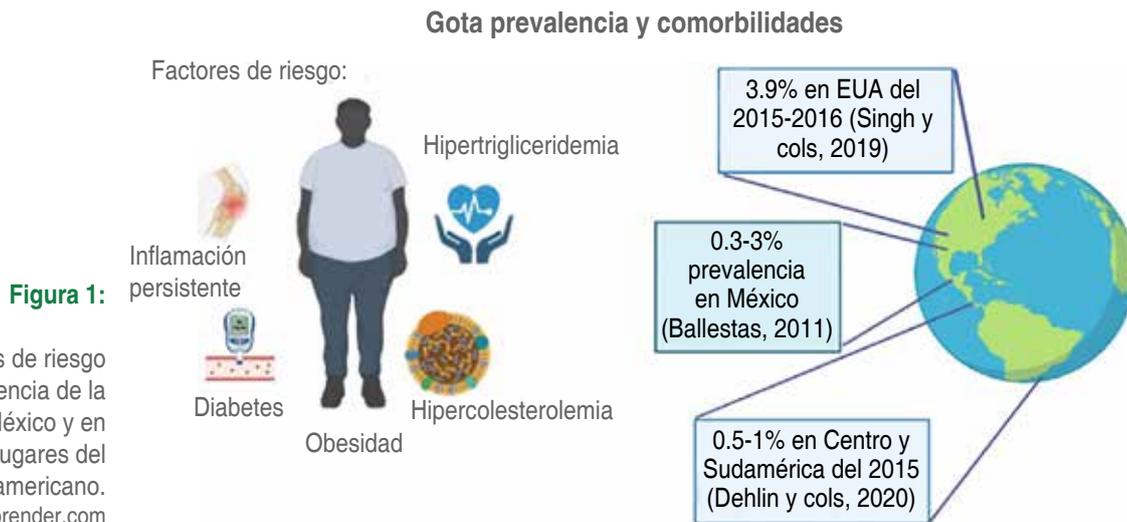
En México 70.3% de la población adulta padece obesidad y sobrepeso, lo que se asocia a desregulaciones metabólicas importantes que, junto con una pobre nutrición y el fondo genético del tipo amerindio de la población mexicana, podría favorecer el incremento de la gota en nuestro país en los últimos 15 años. Algunos reportes indican que los casos de gota podrían ser mayores a los reportados por cifras oficiales, mencionando que las cifras podrían llegar hasta

3% de prevalencia,¹ la **Figura 1** muestra los datos de porcentajes de prevalencia de gota estimados en México y en nuestro continente.^{2,6}

La gota es una enfermedad que se caracteriza por un estado metabólico alterado, no sólo del ácido úrico, sino de metabolitos alterados que favorecen la inflamación, desarrollo y progresión de la enfermedad, por lo que nos enfocaremos en revisar primero su prevalencia en el continente para luego enfocarnos en el contexto del metabolismo alterado del paciente, la hiperuricemia (niveles elevados de uratos en suero) y las comorbilidades que lo acompañan para entender mejor su papel en la progresión de la enfermedad.

PREVALENCIA DE LA GOTA EN EL CONTINENTE AMERICANO

En México no se cuentan con bases de datos epidemiológicas sobre la incidencia y prevalencia de las enfermedades reumáticas. En 2011, se aplicó la metodología del Control de las Enfermedades Reumáticas (*Community Oriented Program for control of Rheumatic Diseases [COPCORD]*), por sus siglas en inglés, en cinco estados del país para identificar la prevalencia de las artritis más comunes. Para la gota, se encontró que la prevalencia en la Ciudad de México fue de



0.4%, para Nuevo León 0.3%, Yucatán 0.1%, Sinaloa 0.06% y Chihuahua 0.8%, estimando una prevalencia en el país de 0.3%.⁷ Sin embargo, Vázquez Mellado menciona que la gota puede ser subestimada debido a que existen periodos asintomáticos largos en la enfermedad, en un estudio realizado a través de un cuestionario aplicado a diversos especialistas médicos sobre casos de gota en conocidos y familiares, los resultados mostraron una presencia importante de casos de gota a la par de otras enfermedades articulares. Las diferencias en la frecuencia de la gota se relacionaron a la metodología, tipos de estudios y abordajes del diagnóstico, ya que este último puede ser complicado.^{8,9}

En la práctica clínica existen diferencias en el diagnóstico de la enfermedad, por ejemplo, la gota rara vez se diagnostica utilizando el estándar de oro, que es la observación de los CUM en el microscopio (a partir de un aspirado de líquido sinovial o probables tofos). En ese sentido sólo la sintomatología del paciente, además de alguna prueba de laboratorio de sangre, ultrasonido o radiografía, es utilizada. Es por esta razón que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto para los países en vías de desarrollo, utilizar la metodología COPCORD con el fin de presentar datos más homogéneos y comparables.¹ Este programa identifica casos potenciales de enfermedades reumáticas mediante el uso de un cuestionario que se ha validado en muchos idiomas. Los pacientes identificados en esta encuesta son entrevistados por profesionales de la salud, y el diagnóstico se verifica por médicos o reumatólogos.¹ EULAR y ACR han propuesto, por separado y en conjunto, cuestionarios y criterios de diagnóstico de la enfermedad. En los países denominados economías emergentes, como México, son importantes estos tipos de programas ya que dependiendo de la región del país puede variar la infraestructura para una buena atención y un buen diagnóstico de la gota. La prevalencia de gota también será distinta dependiendo la región geográfica del paciente, ya que en las grandes ciudades, por ejemplo, el acceso a una gran variedad de alimentos puede ser mucho más fácil que en regiones aisladas o más pequeñas. Los cambios en la dieta de las poblaciones van a tener influencia en el desarrollo de más enfermedades metabólicas, es decir, una población que tenga mejores hábitos alimenticios y donde se favorezca la actividad física, tendrá menos alteraciones metabólicas como veremos más adelante. En general, el diagnóstico adecuado es importante pero hoy en día se está reconociendo la atención de las comorbi-

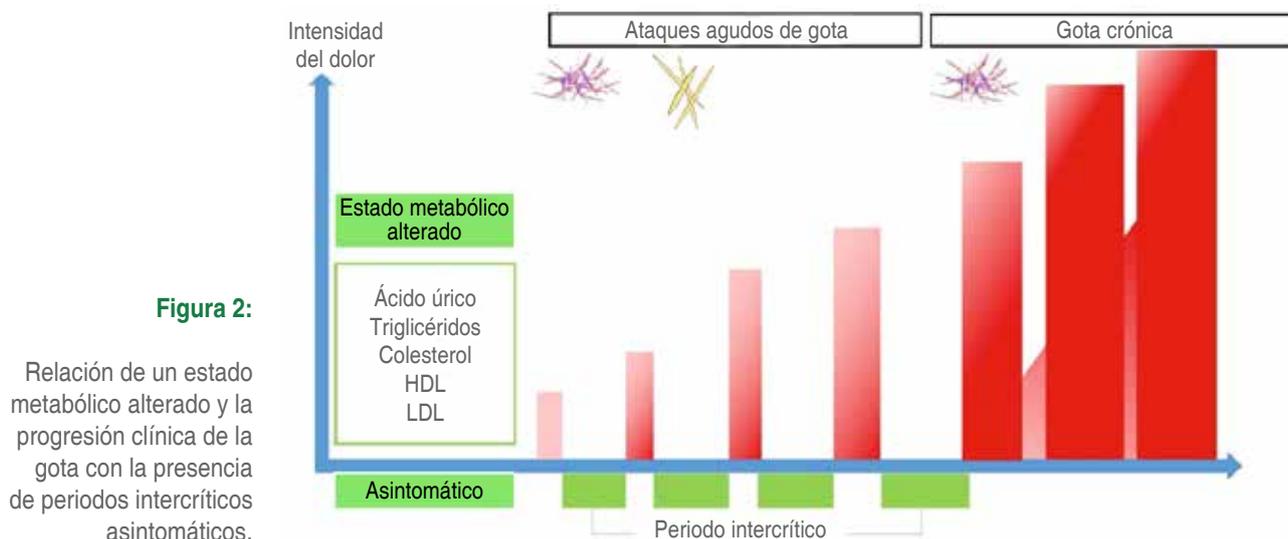
lidades del paciente, ya que éstas pueden variar, pero lo importante es detectar aquellas que contribuyen al desarrollo y progresión del primer ataque agudo.¹

HIPERURICEMIA Y GOTA

La hiperuricemia (HU) es el principal factor de riesgo para el desarrollo de gota, sin embargo, al ser una enfermedad multifactorial no es un factor suficiente para que se presente, se estima que sólo 10% de los pacientes con HU desarrollan gota.¹ La HU se define como el aumento de los niveles séricos de urato. En las mujeres se cataloga HU cuando se presentan concentraciones ≥ 6.5 mg/dL y en hombres valores > 7 mg/dL de urato sérico, tener altos niveles de AU favorece la formación y precipitación de los CUM causantes de los ataques de gota.

Esta condición puede desarrollarse por una baja excreción de AU, como consecuencia de defectos genéticos que disminuyen la depuración renal, enfermedades renales o medicamentos (diuréticos). La formación de los CUM y su depósito se debe a diversos factores fisicoquímicos como el pH y la temperatura articular, el flujo, la viscosidad y concentración de los componentes del líquido sinovial. Por otro lado, una sobreproducción de urato, debido a una dieta rica en purinas, alcoholismo o defectos congénitos de enzimas del metabolismo de las purinas como la hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) o la fosforribosilfosfatasa sintetasa (PRPS) pueden llevar al desarrollo de HU.⁷ Adicionalmente, una persona puede tener alguna o varias mutaciones que lo predispongan a tener gota, los más comunes son los polimorfismos de un solo nucleótido con mayor frecuencia en una población, éstos favorecen o inducen HU, como se ha reportado en diversos estudios genómicos. En la actualidad, la HU también se asocia como parte de los componentes para definir al síndrome metabólico, este incluye: hipertensión, triglicéridos altos, colesterol, HDL y glucosa alta. Es posible que al mantener el metabolismo alterado se activen factores proinflamatorios de manera persistente que activen la inflamación por los CUM en el primer ataque agudo.¹⁰

Los ataques agudos de gota son consecuencia de la respuesta inflamatoria a los CUM presentes en las zonas periarticulares y en el tejido celular subcutáneo, siendo una de las principales articulaciones afectadas la primera metatarsfalángica. La artritis gotosa aguda es aquella donde se presenta el ataque con la sintomatología típica como dolor agudo localizado sobre la articulación. Los periodos intercríticos asintomáticos



entre ataques pueden durar semanas, meses o años hasta que se desencadena un nuevo ataque. La gota tofácea o crónica se presenta en un estado avanzado de la enfermedad, por lo general después de 10 años del primer ataque agudo. Se puede presentar cuando no se tiene un tratamiento adecuado o no hay seguimiento de la enfermedad, disminuyendo el tiempo de los periodos intercríticos. La gota tofácea puede provocar erosión o daño articular, por los aglomerados de CUM o tofos, además de limitaciones más severas en los movimientos (Figura 2).¹¹⁻¹³ La presencia frecuente de tofos en los pacientes con gota crónica es una muestra de un mal seguimiento de su enfermedad, ya sea por parte del paciente, de su médico o de ambos. El especialista puede recibir a estos pacientes con un mal control del urato sérico, por lo tanto, con HU y tofos en diferentes articulaciones, además de más de alguna comorbilidad, por ello la importancia de la atención a las comorbilidades durante el desarrollo y progresión de la gota, sino desde antes del primer ataque. En la Figura 2 se muestran los periodos intercríticos presentes en las etapas de la progresión de la gota, así como la presencia de alteraciones metabólicas en sangre presentes en muchos pacientes, previo a un ataque agudo.

LOS TRATAMIENTOS Y NUEVAS TERAPIAS PARA EL PACIENTE CON GOTA

El tratamiento para la gota abarca tres aspectos: controlar la inflamación durante un ataque, evitar recurrencias y disminuir los niveles séricos de urato para

evitar futuros depósitos de CUM. Para lograr estos objetivos, se implementan tratamientos farmacológicos y cambios en el estilo de vida.^{14,15}

El objetivo del tratamiento para la gota aguda busca, en un principio, controlar el dolor y desaparecer los síntomas; para que el tratamiento sea más efectivo debe de administrarse dentro de las primeras 24 horas después de las primeras manifestaciones clínicas. Durante la fase aguda, los corticosteroides orales o intravenosos, los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) y la colchicina son los medicamentos más utilizados para eliminar la inflamación y el dolor.^{12,13}

En la actualidad, se pueden utilizar algunos fármacos anti IL-1 β , como el anakinra que es un antagonista del receptor de IL-1 β para controlar la inflamación en ataque agudo y de manera crónica.^{16,17} Después de la resolución del ataque, de dos a cuatro semanas después, en el periodo intercrítico, se sugiere que el paciente tenga alguna terapia de modificación del estilo de vida y dieta, se sugiere que la persona mantenga controlada la ingesta de alcohol, tabaco, realizar ejercicio de bajo impacto todos los días y llevar un control nutricional bajo en grasas y en alimentos ricos en purinas, con el objetivo de mantener los niveles de urato sérico en 6 mg/dL. Estas terapias pueden dividirse en dos tipos, aquellas donde se busca una dieta baja en purinas, reduciendo el consumo de alimentos ricos en purinas y otra de hidratación y control de peso, ésta para mantener una buena hidratación y peso saludable que ayude a reducir el riesgo de ataques de gota.^{18,19} En caso de que no se

logren mantener los niveles de urato en un plazo de tres a seis meses, se implementa terapia reductora de urato (*urate lowering therapy* [ULT], por sus siglas en inglés), en la cual se administran fármacos inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol, febuxostat y topiroxostat, que disminuyen los niveles séricos de AU.^{13,20} Existen también los uricosúricos que permiten la excreción del ácido úrico en orina, como el probenecid, lesinurad y el verinurad, que es más potente que los anteriores pero que siguen en investigación para usarse en combinación con otros medicamentos. La pegloticasa es un medicamento que contiene a la enzima uricasa que es capaz de convertir el ácido úrico en alantoína y facilitar su excreción. Los medicamentos con pegloticasa se pueden utilizar en pacientes con gota crónica refractaria.^{21,22}

NUEVAS TERAPIAS EN INVESTIGACIÓN

En años recientes se han propuesto nuevas terapias para el tratamiento de la hiperuricemia y de la gota, algunas de ellas son combinaciones de medicamentos, otras cambios en el estilo de vida y otras son nuevos medicamentos que ya se están utilizando en algunos países; los inhibidores de URAT1 y los del inflammasoma (NLRP3) son dos de ellos. En el caso de los inhibidores de URAT1, éstos pueden inhibir al transportador de uratos URAT1 en el riñón, incrementando la excreción de ácido úrico, pero se debe evaluar previamente qué personas son candidatas para utilizar este fármaco.²³ Los inhibidores del inflammasoma NLRP3 buscan controlar la inflamación de vía que se activa durante el reconocimiento de los cristales de urato en la articulación en el ataque agudo.²⁴ Estos tratamientos están en diferentes etapas de aprobación y uso clínico, y su disponibilidad puede variar según la región. Por otro lado, el acceso a los medicamentos más novedosos para el control de la HU o el fácil acceso a los medicamentos típicos para el tratamiento de la enfermedad, resulta más difícil en muchos países como México.

COMBINACIONES DE TERAPIAS

En los últimos años, se ha avanzado en la combinación de diferentes terapias para mejorar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios (en especial, en enfermedades renales presentes o defectos genéticos en la excreción del ácido úrico).²⁵ Las combinaciones de terapias pueden ser de inhibidores de la xantina oxidasa con uricosúricos, por ejemplo:

- **Lesinurad y alopurinol:** el alopurinol se usa en lugar de febuxostat. Esta combinación parece ser efectiva para pacientes que no alcanzan los objetivos de disminuir los niveles séricos de ácido úrico con alopurinol solo.
- **Lesinurad y febuxostat:** se usa lesinurad para aumentar la excreción de ácido úrico y febuxostat para reducir su producción, esta combinación ha demostrado ser eficaz en pacientes que no logran un buen control con monoterapia.
- Se pueden utilizar también, combinaciones de uricosúricos con cambios en el estilo de vida.
- **Verinurad e hidratación adecuada:** se asegura una buena hidratación y junto con el uso de verinurad, se puede mejorar la eliminación de ácido úrico a través de la orina.
- **Lesinurad y dieta baja en purinas:** se combina lesinurad con una dieta baja en purinas y se puede potenciar el efecto de reducción del ácido úrico mediante la disminución de la producción y del aumento de la excreción. Otras combinaciones pueden ser entre medicamentos como pegloticasa e inmunosupresores.
- **Anakinra y anti-IL-1 β :** utilizar anakinra junto con otros anticuerpos contra la interleucina-1 (IL-1) puede ofrecer un mejor control de la inflamación en ataques agudos de gota.
- **Pegloticasa e inmunosupresores:** la combinación de pegloticasa con medicamentos inmunosupresores, como el metotrexato, puede reducir la formación de anticuerpos contra pegloticasa, mejorando su eficacia y duración del efecto en pacientes con gota crónica refractaria.
- **Inhibidores de URAT1 e inhibidores de la xantina oxidasa:** las combinaciones que incluyen nuevos inhibidores de URAT1 con inhibidores de la xantina oxidasa están en investigación para evaluar su eficacia y seguridad.
- **Inhibidores del inflammasoma NLRP3 y terapias antiinflamatorias:** la combinación de inhibidores del inflammasoma con otras terapias antiinflamatorias puede ofrecer reducir la inflamación y controlar los niveles de ácido úrico.

Todas estas combinaciones están diseñadas para abordar múltiples mecanismos de la hiperuricemia (por sobreproducción o deficiencia en la eliminación de ácido úrico) y proporcionar un control más completo y efectivo de la hiperuricemia y/o la gota.¹⁹ En este sentido, será esencial que los pacientes consulten a un especialista para determinar la mejor combinación

terapéutica para su situación específica, teniendo en cuenta factores como la tolerancia a los medicamentos y la presencia de comorbilidades.

OBESIDAD Y MALOS HÁBITOS

La OMS define a la obesidad y al sobrepeso como la acumulación anormal o excesiva de grasa que afecta a la salud. La clasificación de la obesidad está basada en la medición del índice de masa corporal (IMC), que se define como la relación entre peso y estatura (kg/m^2). El IMC se ha utilizado como una forma de medición del sobrepeso y la obesidad, ya que es una forma práctica en la consulta para relacionar factores de riesgo como la obesidad, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y dislipidemias con enfermedades como la gota.²⁶

La obesidad es otra de las características clínicas que se asocian de forma estrecha con la gota; el Colegio Americano de Reumatología ha reconocido una compleja relación entre la gota y la obesidad, principalmente asociada a una mala dieta que además de aumentar el peso tiende a promover la HU,²⁷⁻³⁰ además se ha observado una relación «dosis dependiente» en incremento o ganancia de peso y el riesgo de padecer gota; se ha visto también una relación entre el peso ganado durante etapas tempranas adultas y el riesgo de gota,³¹ sugiriendo que existe una relación entre los niveles de IMC y uratos.

En México, la obesidad es uno de principales problemas en la población, en 2016 de acuerdo con la Encuesta de Salud y Nutrición (ENSANUT), se reportó un 72.5% de obesidad y sobrepeso en los adultos, lo cual nos habla de alteraciones metabólicas importantes que se han incrementado en los últimos años; sin embargo, en el país no se tiene una relación entre el porcentaje de obesidad y personas con gota. Algunos estudios como los de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, por sus siglas en inglés) de 2007-2010 en EUA, estiman que las personas con un IMC normal tienen una prevalencia de gota entre 1-2%, mientras que las personas con sobrepeso alrededor de 3% y con obesidad entre 4 y 7%.³²

La incidencia de gota en el mundo ha aumentado debido al cambio de hábitos alimenticios que se han registrado desde el siglo pasado. Algunos estudios refieren que, en los últimos años, el consumo de edulcorantes con fructosa, consumo de carne y alcohol han incrementado las vías endógenas y exógenas para producir AU mediante la vía de purinas.³³ Alimentos como las vísceras (hígado, riñón, mollejas), sardinas,

trucha, camarones, cangrejos, carne, extractos de levadura, frijoles, lentejas, espinacas, champiñones contienen altos niveles de purinas.³⁴⁻³⁸ Además de estos alimentos, el alto consumo de fructosa y bebidas azucaradas se asocian a un aumento en los niveles de AU. Se ha demostrado que los edulcorantes elevan los niveles de lactato y AU en plasma, debido a que se induce la producción de AU mediante la degradación del adenosín trifosfato (ATP) a adenosín monofosfato (AMP), aumentando el catabolismo de este último.³⁸ Uno de los transportadores de uratos que también participa en el intercambio de glucosa y fructosa es GLUT9 (SLC2A9) que, ante una alta exposición a azúcares, afecta su capacidad de transportar AU.^{39,40} La población mexicana joven y adulta, especialmente de las ciudades densamente pobladas consume una gran cantidad de azúcares en su alimentación, a la par de tener altos índices de obesidad, por lo que es importante concientizar sobre las enfermedades metabólicas como la gota que pueden adicionarse a la obesidad y la diabetes.

EL CONSUMO DE ALCOHOL

El consumo de alcohol es uno de los factores que se ha asociado mayormente a HU y gota, se estima que 15 g/día de alcohol incrementan un 93% de riesgo de gota comparado con las personas que no consumen alcohol. Esto se debe a que durante la ingesta de alcohol incrementa el ácido láctico y el AU^{41,42} y su eliminación y transporte produce el intercambio de ambos por los mismos transportadores de moléculas orgánicas como los transportadores de uratos que eliminan y reabsorben el ácido úrico, por otro lado, el alcohol aumenta la degradación del ATP a AMP, lo que favorece la degradación de purinas y la síntesis de AU. Un dato importante es que la cerveza, debido a su alto contenido de guaninas, se asocia a un incremento de 2.5 de riesgo de padecer gota comparado con el licor que lo incrementa 1.6 veces.^{42,43} Por otro lado, el consumo de cafeína en el café se ha asociado a la disminución de los niveles de AU y por lo tanto menor riesgo de gota, debido a que inhibe competitivamente a la xantina oxidasa, incluso se ha descrito que el consumo de café es inversamente proporcional a tener gota, el consumo de 4-5 tazas por día disminuye hasta un 40% de riesgo de gota.⁴⁴ Esta información nos indica lo importante que es el manejo de una buena alimentación en la edad adulta para evitar una hiperuricemia persistente y evitar comorbilidades como la obesidad e hipertensión que

puedan ir de la mano con la ingesta de alcohol y una dieta descontrolada.

MECANISMOS DE ELIMINACIÓN DEL AU

La regulación de los niveles de ácido úrico en sangre dependerá de qué bien funcionen los mecanismos de eliminación del mismo; en los humanos, la eliminación del AU se da a nivel renal (2/3 del AU total) e intestinal (alrededor de 1/3 del AU), en intestino es gracias a la acción de las bacterias que catalizan el AU en dióxido de carbono y amoníaco, por lo que se elimina como aire intestinal o mediante su excreción renal a través de la orina. La eliminación también se puede dar a través de la saliva, lágrimas y la transpiración. El equilibrio entre la eliminación del AU y su producción es clave para mantener la homeostasis de los niveles de AU en el organismo, por lo que mutaciones que afecten la eliminación podrán tener un efecto dependiendo del sexo, edad y medio ambiente.^{45,46}

En el riñón, la depuración renal del AU está determinada por la cantidad de urato filtrado por el glomérulo, mientras mayor sea la depuración renal, mayor será la eliminación de dicha sustancia en el plasma.⁴⁷ La depuración del AU se realiza en el túbulo proximal del riñón y el proceso consta de cuatro pasos: la filtración glomerular, reabsorción del urato filtrado, secreción y reabsorción postsecretoria. El primer paso es la filtración del AU total en el glomérulo, 100% del filtrado pasa al túbulo proximal en el llamado segmento S1, en donde es reabsorbido entre 98 y 100%, mientras que 0-2% del AU permanece en la luz tubular. La siguiente

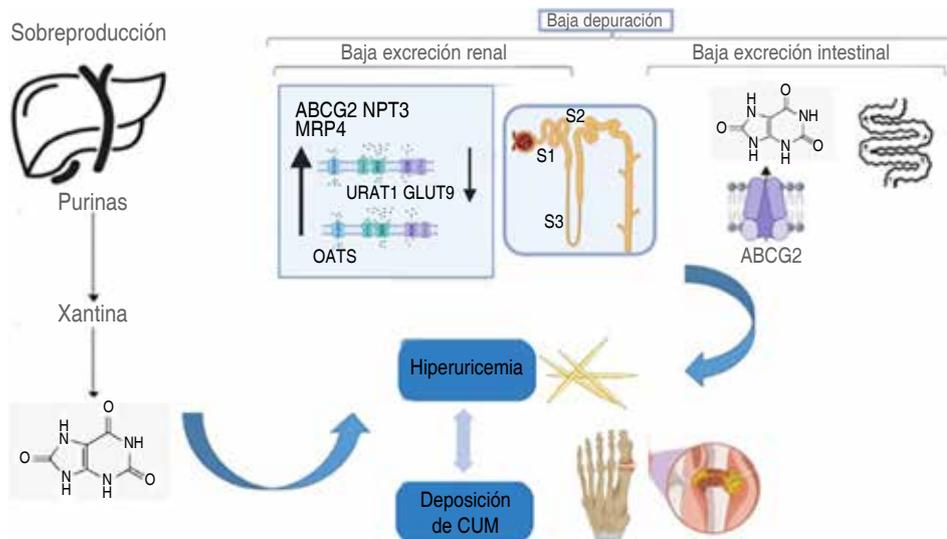
fase es la secreción en el segmento S2 del túbulo proximal de un 50% del AU que fue reabsorbido en la primera etapa (ver ubicación en *Figura 3*). Seguido de esto, sucede una reabsorción postsecretoria de 80 a 90% del AU en la parte más distal del túbulo proximal, por lo que sólo entre un 10 y 20% del AU filtrado se desecha en la orina.⁴⁸ La *Figura 3* muestra las diferentes vías que llevan a la HU y depósito de CUM previo al ataque agudo. La hiperinsulinemia por resistencia a la insulina, por ejemplo, puede causar reabsorción de uratos y el incremento de sodio en el túbulo proximal favoreciendo la hipertensión e HU.^{49,50} Actualmente el control de las comorbilidades del paciente con gota es importante, ya que varias de ellas se han asociado a largo plazo con enfermedades renales (diabetes, obesidad, HU), por lo que una adecuada inspección deberá incluir un análisis de AU en sangre, en orina y un análisis de depuración de creatinina, para conocer las posibles fallas en la excreción o reabsorción de uratos a la par de una química sanguínea y con los resultados considerar un tratamiento adecuado.

TRANSPORTADORES DE URATOS EN EL CONTROL DE LOS NIVELES DE AU

En los años 70, se empezó a entender un poco más el mecanismo del metabolismo renal, demostrando que existen transportadores de uratos en la nefrona y túbulos renales que ayudan al aclaramiento del AU sugiriendo una posible asociación entre la alteración de los transportadores y los niveles de urato sérico.^{51,52} Hoy en día este es uno de los puntos más estudiados a

Figura 3:

Desarrollo de la hiperuricemia (HU) y su progresión al ataque agudo. El ataque agudo ocasionado por el depósito de cristales de urato monosódico (CUM) puede o no incluir la detección de HU en sangre, tanto por sobreproducción, como por baja depuración del ácido úrico. Se indican los segmentos S1-S3 en el túbulo proximal de la nefrona.



nivel genético de la gota e HU.⁵³ El transportador *ATP-binding cassette subfamily G member 2* o ABCG2; es un miembro de la familia de transportadores de la familia ABC dependientes de ATP, éste se ha caracterizado por su papel en el transporte de uratos en el riñón. URAT1 (*urate transporter 1*) ayuda a la filtración glomerular del AU y su reabsorción en la membrana apical de los túbulos proximales. Otro transportador es el GLUT-9 (*glucose transporter 9*), el cual también es importante para el transporte de AU en la membrana basolateral renal. Finalmente están los transportadores de fosfatos dependientes de sodio como NPT1 y NPT4, así como los transportadores de aniones orgánicos (OAT) OAT1 y OAT4 que tienen un papel importante en el transporte de uratos en el riñón (Figura 3).⁵²⁻⁵⁵ Estudios en modelos animales e *in vitro* de HU y gota se enfocan en el silenciamiento de la expresión de estos transportadores para entender mejor su papel en la patología.⁵⁶⁻⁵⁸ En todas estas moléculas se han asociado mutaciones en poblaciones que se relacionan con HU y gota, por lo que es importante su estudio molecular para entender mejor la desregulación del AU en la gota y diseñar mejores estrategias terapéuticas. Nuestro grupo de trabajo publicó recientemente que la expresión de transportadores en leucocitos de pacientes con hiperuricemia puede estar relacionada al estado metabólico alterado, así como el incremento de ABCG2 elevado por el estado hiperuricémico.¹⁰

En los últimos 20 años la incidencia de la gota ha incrementado en nuestro país, en especial en zonas urbanas donde hay acceso a una gran variedad de alimentos pero van de la mano con problemas de mala nutrición y sedentarismo, los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la gota están permitiendo el uso nuevos fármacos más específicos para un tratamiento más personalizado enfocado en los transportadores de uratos a la par de un control del metabolismo alterado con posibles comorbilidades.⁵⁹⁻⁶¹

CONCLUSIONES

Nuestro país, así como otros en el continente americano, sufren actualmente de un incremento de enfermedades y alteraciones metabólicas que pueden favorecer el desarrollo de gota en la etapa adulta, los malos hábitos alimenticios de nuestra población también pueden producir factores proinflamatorios que podrían favorecer un ataque agudo de gota. Hoy en día la gota no debe ser estudiada ni tratada de manera aislada de otras alteraciones metabólicas y comorbi-

lidades del paciente. La evolución de la enfermedad puede variar dependiendo del contexto geográfico, socioeconómico y cultural de la persona.

El control de la HU, aun en estado asintomático, es importante en cualquier etapa de la gota. Un diagnóstico certero y la atención de las alteraciones metabólicas asociadas a la gota permitirán mejores tratamientos, las nuevas terapias deberán proporcionar un mejor control de la enfermedad y por lo tanto una mejora en la calidad de vida del paciente.

Referencias

1. Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015; 11 (11): 649-662.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16 (7): 380-390.
3. Danve A, Sehra ST, Neogi T. Role of diet in hyperuricemia and gout. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021; 35 (4): 101723.
4. Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009; 15 (2): 65-67.
5. Witt M, Schulze-Koops H. Hyperuricemia and gout: new aspects of an old disease. *Internist (Berl)*. 2016; 57 (7): 656-665.
6. Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58 (12): 2177-2180.
7. Peláez-Ballesteros I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011; 86: 3-8.
8. García-Méndez S, Arreguín-Reyes R, López-López O, Vázquez-Mellado J. Frequency of gout according to the perception of physicians in México. *Reumatol Clin*. 2014; 10 (3): 197-198.
9. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (6): 991-999.
10. Natsuko PD, Laura SC, Denise CC, Lucio VR, Carlos AS, Fausto SM et al. Differential gene expression of ABCG2, SLC22A12, IL-1 β , and ALPK1 in peripheral blood leukocytes of primary gout patients with hyperuricemia and their comorbidities: a case-control study. *Eur J Med Res*. 2022; 27 (1): 62.
11. Perez-Ruiz F, Castillo E, Chinchilla SP, Herrero-Beites AM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014; 40 (2): 193-206.

12. Eggebeen AT. Gout: an update. *Am Fam Physician*. 2007; 76 (6): 801-808.
13. Ahmad MI, Masood S, Furlanetto DM, Nicolaou S. Urate crystals; beyond joints. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 649505.
14. Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new. *Curr Opin Rheumatol*. 2022; 34 (2): 118-124.
15. Yakupova SP. Gout. New opportunities of diagnosis and treatment. *Ter Arkh*. 2018; 90 (5): 88-92.
16. Saag KG, Khanna PP, Keenan RT, Ohlman S, Osterling Koskinen L et al. A randomized, phase II study evaluating the efficacy and safety of anakinra in the treatment of gout flares. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (8): 1533-1542.
17. Saad Shaukat MH, Shabbir MA, Singh S, Torosoff M, Peredo-Wende R. Correction to: Anakinra for colchicine-intolerant/colchicine-resistant acute gout flare precipitated by decompensated heart failure. *Ir J Med Sci*. 2021; 190 (1): 453.
18. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (6): 744-760. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72 (8): 1187. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73 (3): 458.
19. Zhang Y, Chen S, Yuan M, Xu Y, Xu H. Gout and diet: a comprehensive review of mechanisms and management. *Nutrients*. 2022; 14 (17): 3525.
20. Cohen RE, Pillinger MH, Toprover M. Something old, something new: the ACR gout treatment guideline and its evolution from 2012 to 2020. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 23 (1): 4.
21. Quintana MJ, Shum AZ, Folse MS, Ramesh PC, Ahmadzadeh S, Varrassi G et al. Gout treatment and clinical considerations: the role of pegloticase, colchicine, and febuxostat. *Cureus*. 2023; 15 (10): e46649.
22. Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (3S): S31-S38.
23. Liu YR, Wang JQ, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis. *Front Immunol*. 2023; 14: 1137822.
24. He H, Jiang H, Chen Y et al. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat Commun*. 2018; 9: 2550.
25. Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (3S): S24-S30.
26. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: i-xii, 1-253.
27. Thottam GE, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Gout and metabolic syndrome: a tangled web. *Curr Rheumatol Rep*. 2017; 19 (10): 60.
28. Sumpter NA, Saag KG, Reynolds RJ, Merriman TR. Comorbidities in gout and hyperuricemia: causality or epiphenomena? *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32 (2): 126-133.
29. Choi HK, McCormick N, Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol*. 2022; 18 (2): 97-111.
30. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (22): 12394.
31. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med*. 2005; 165 (7): 742-748.
32. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013; 65 (1): 127-132.
33. Kedar E, Simkin PA. A perspective on diet and gout. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012; 19 (6): 392-397.
34. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15 (6): 499-506.
35. Wang Y, Yang R, Cao Z, Han S, Han T, Jiang W et al. The association of food groups and consumption time with hyperuricemia: the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2018. *Nutrients*. 2023; 15 (14): 3109.
36. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011; 31 (5): 410-419.
37. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020; 33 (7): 583-594.
38. Zhang C, Li L, Zhang Y, Zeng C. Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia. *Biomed Pharmacother*. 2020; 131: 110795.
39. Batt C, Phipps-Green AJ, Black MA, Cadzow M, Merriman ME, Topleless R et al. Sugar-sweetened beverage consumption: a risk factor for prevalent gout with SLC2A9 genotype-specific effects on serum urate and risk of gout. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (12): 2101-2106.
40. Lukkunaprasit T, Rattanasiri S, Turongkaravee S, Suvannang N, Ingsathit A, Attia J et al. The association between genetic polymorphisms in ABCG2 and SLC2A9 and urate: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2020; 21 (1): 210.
41. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015; 77: 323-345.
42. Estiverne C, Mandal AK, Mount DB. Molecular pathophysiology of uric acid homeostasis. *Semin Nephrol*. 2020; 40 (6): 535-549.
43. Almeida C, Neves MC, Freire MG. Towards the use of adsorption methods for the removal of purines from beer. *Molecules*. 2021; 26 (21): 6460.

44. Cornelis MC, Munafo MR. Mendelian randomization studies of coffee and caffeine consumption. *Nutrients*. 2018; 10 (10): 1343.
45. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 8-14.
46. Yang B, Xin M, Liang S, Xu X, Cai T, Dong L et al. New insight into the management of renal excretion and hyperuricemia: Potential therapeutic strategies with natural bioactive compounds. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 1026246.
47. Sakkinen PA, Wahl P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol*. 2000; 152 (10): 897-907.
48. Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, Xu N, Ishizawa K, Hosoyamada M et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 313 (3): F826-F834.
49. Nakamura T. Historical review of gout and hyperuricemia investigations. *Nihon Rinsho*. 2008; 66 (4): 624-635.
50. Pérez Ruiz F. Gout: past, present, and future. *Reumatol Clin*. 2011; 7 (4): 217-219.
51. Novikov A, Fu Y, Huang W, Freeman B, Patel R, van Ginkel C et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019; 316 (1): F173-F185.
52. Arakawa H, Amezawa N, Kawakatsu Y, Tamai I. Renal reabsorptive transport of uric acid precursor xanthine by URAT1 and GLUT9. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43 (11): 1792-1798.
53. Zhu W, Deng Y, Zhou X. Multiple membrane transporters and some immune regulatory genes are major genetic factors to gout. *Open Rheumatol J*. 2018; 12: 94-113.
54. García-Nieto VM, Claverie-Martín F, Moraleda-Mesa T, Perdomo-Ramírez A, Tejera-Carreño P, Córdoba-Lanus E et al. La gota asociada a reducción de la excreción renal de ácido úrico. Esa tubulopatía que no tratamos los nefrólogos. *Nefrología*. 2022; 42 (3): 273-279.
55. Jing J, Ekici AB, Sitter T, Eckardt KU, Schaeffner E, Li Y et al. Genetics of serum urate concentrations and gout in a high-risk population, patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 13184.
56. Lee CP, Chiang SL, Ko AM, Liu YF, Ma C, Lu CY et al. ALPK1 phosphorylates myosin IIA modulating TNF- α trafficking in gout flares. *Sci Rep*. 2016; 6: 25740.
57. Pineda C, Fuentes-Gómez AJ, Hernández-Díaz C, Zamudio-Cuevas Y, Fernández-Torres J, López-Macay A et al. Animal model of acute gout reproduces the inflammatory and ultrasonographic joint changes of human gout. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17 (1): 37.
58. Kim KW, Kim BM, Lee KA, Kim HS, Lee SH, Kim HR. Reciprocal interaction between macrophage migration inhibitory factor and interleukin-8 in gout. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 (2): 270-278.
59. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2039-2052.
60. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021; 397 (10287): 1843-1855.
61. Shi C, Zhou Z, Chi X, Xiu S, Yi C, Jiang Z et al. Recent advances in gout drugs. *Eur J Med Chem*. 2023; 245 (Pt 1): 114890.