

ACTUALIZACIÓN

Gota en el anciano

Juan Pablo Restrepo¹, Eliseo Pascual²

Resumen

La gota es la artritis crónica más común en el anciano. Puede ser fácilmente diagnosticada por la presencia de cristales de urato monosódico al examen microscópico del líquido articular. Existen algunas diferencias clínicas entre la gota del adulto y la del anciano. El tratamiento es altamente efectivo pero puede ocasionar serias reacciones adversas si no se tiene en cuenta la comorbilidad de este grupo.

Palabras clave: gota, anciano, cristales de urato monosódico, tratamiento, febuxostat, uricasa.

Summary

Gout is the most common chronic arthritis in older people that can lead to significant and severe disability. It can be easily diagnosed with the presence of crystals of urate monosodium in the articular fluid. The clinical stages of gout include asymptomatic hyperuricemia, intermittent gouty arthritis, intercritical period and chronic tophaceous gout. There are some differences necessary to recognize to avoid errors in the management. Treatment of acute gout involves the use of NSAIDs, colchicine, corticosteroids or corticotropin (adrenocorticotropic hormone). Prophylactic treatment includes the use of allopurinol and uricosuric agents; but all of these drugs could cause serious reactions in the elderly.

Key words: gout, elderly, urate monosodium crystals, treatment, febuxostat, uricase.

Epidemiología

Es la artropatía inflamatoria más común en el adulto mayor¹ y su prevalencia en esta población está en aumento^{2,3}, debido a la mayor duración de la hiperuricemia, enfermedades asociadas como la hipertensión, obesidad, dislipidemia, el uso de medicamentos para tratarlas como diuréticos y ASA. La gota es la artritis más frecuente en hombres entre los 40 y 60 años en una relación 4: 1 pero la incidencia disminuye 3: 1 en mayores de 65 años⁴. En el NHIS de 1996 la gota entre personas de 65-74 años fue reportada de 3,17%⁵ y 3,6% en mayores de 75 años⁶.

En el estudio de Milkus y colaboradores la máxima prevalencia ocurrió entre los 75 y 84 años, y continúa aumentando en las mujeres para presentarse casi exclusivamente por encima de 85 años⁷.

Manifestaciones clínicas

La gota presenta cuatro fases^{8,9}. Inicialmente ocurre una hiperuricemia asintomática que puede tardar hasta 20 años y termina cuando aparece la monoartritis aguda la cual es seguida de un periodo intercrítico. La gota tófica es la fase final de la enfermedad y determina la cronicidad de la enfermedad. La crisis inflamatoria articular en los inicios es monoarticular de

¹ Internista y Reumatólogo, Universidad de Caldas, Universidad de Antioquia, Colombia.

² Profesor y jefe de la sección de reumatología, Hospital General Universitario de Alicante y Universidad Miguel Hernández, Alicante, España.

Recibido para publicación: enero 4/2008
Aceptado en forma revisada: marzo 7/2008

predominio en los miembros inferiores en el 90% de los casos, de los cuales 60% en la primera metatarsofalángica (podagra) seguida por tobillos, talones, rodillas, muñecas, dedos y codos¹⁰.

Característicamente tiene un comienzo agudo de dolor, edema y eritema que en ocasiones se confunde fácilmente con celulitis. El dolor se inicia en la noche; es intenso y aumenta en severidad en las horas siguientes, cuando le impide caminar o no soportar el roce con la sábana^{10,11} alcanzando su máximo entre las 6 y 12 horas¹². Esta crisis puede durar de días a semanas y puede resolverse con medicación o espontáneamente. Puede ser desencadenada por ejercicio inusual, trauma, cirugía, excesos dietarios y de alcohol, enfermedad sistémica severa¹³. Si el paciente no recibe tratamiento, las crisis cada vez son más frecuentes y el periodo intercrítico es menor. Solo el 50% de los adultos mayores experimentan un ataque agudo monoarticular. El resto presenta un cuadro oligo o poliarticular, frecuentemente afectando las articulaciones de las manos¹⁴⁻¹⁷. En el anciano es frecuente la afección poliarticular, la presencia rápida de tofos en los sitios de formación previa de nódulos de Heberden y Bouchard¹⁸⁻²², la presencia de enfermedades principalmente falla renal crónica y el uso concomitante de diuréticos o AINES^{23,24} (Tabla 1). En cambio los cálculos de ácido úrico son raros en esta población²². Las causas más comunes de hiperuricemia en el adulto mayor se muestran en la Tabla 2^{13,25}.

Los hallazgos radiológicos incluyen los de la gota clásica y los de osteoartritis. Hay disminución del espacio articular (solo presente en etapas muy avanzadas de la gota clásica), formación de osteofitos marginales

acompañados de esclerosis subcondral. En el 80% de los casos se encuentra la presencia de tofos, erosiones marginales con bordes escleróticos y sobrecrecimiento en sus límites (Signo de Martel) y la ausencia de osteopenia yuxtaarticular²⁶.

Un diagnóstico definitivo de gota se realiza con la demostración de cristales de urato monosódico en el líquido articular, en los derrames de las bolsas o luego de la aspiración de un tofo mediante un microscopio de luz polarizada donde se observan en forma de aguja birrefringentes negativos²⁷⁻²⁹. No es necesario pedir cultivos bacterianos de rutina a menos que exista una fuerte sospecha de infección sobreagregada. En ocasiones la punción articular resulta difícil por poco líquido o la falta de experiencia del examinador; en tales casos un cuadro clínico característico sumado a la presencia de hiperuricemia (ácido úrico > 7 mgr/dl en el hombre y > 6 en la mujer) confirma el diagnóstico de gota del adulto mayor³⁰.

Sin embargo es importante aclarar que no toda hiperuricemia es sinónimo de gota y que muchos individuos pueden nunca desarrollar una gota y que no en todas las crisis agudas hay elevación del ácido úrico³¹. Dentro de las causas de no incrementarse en la uricemia se encuentra el consumo excesivo de alcohol, supresión de diurético o terapia con ASA, uso de nutrición parenteral, durante la terapia inicial con alopurinol o uricosúricos, empleo de medios de contraste yodados para angiografías o tomografías^{32,33}.

El diagnóstico diferencial más importante es con la artritis reumatoide del anciano. El cuadro poliarticular asimétrico con crisis en algunas articulaciones, los ha-

Tabla 1. Características entre gota del adulto y anciano.

	Adulto	Anciano
Comienzo	Agudo	Insidioso
Género predominante	Hombres	Mujeres
Afección	Monoarticular	Poliarticular
Tofos al inicio	Raros	Comunes
Enf. asociadas como	-/+	++/+++
HTA, DM, obesidad, IRC		
Uso de diuréticos o ASA	-/+	++/+++
Curso	Periodo intercrítico	Tendencia cronicidad
Hallazgos radiológicos	Normal, edema de tejidos blandos	Erosiones, tofos

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; IRC: insuficiencia renal crónica; ASA: ácido acetilsalicílico.

Tabla 2. Causas frecuentes de hiperuricemia en el anciano.

<p>Producción de urato incrementada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alta ingesta de purina y fructosa • Enfermedad linfoproliferativa, macroglobulinemia de Waldenström, policitemia vera, anemia hemolítica crónica • Citotóxicos y vitamina B12 • Consumo excesivo de alcohol, síndrome metabólico • Psoriasis exfoliativa severa <p>Excreción renal de urato disminuida</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina, tiazidas, diuréticos de asa, pirazinamida, etambutol, dosis bajas de ASA, levodopa, ácido nicotínico • Falla renal crónica, hipertensión arterial, riñón poliquístico • Deshidratación, acidosis láctica, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo • Obesidad, sarcoidosis, exposición a plomo

llazgos radiológicos característicos, la presencia de hiperuricemia con títulos de factor reumatoide negativo o positivo a títulos bajos orientan el diagnóstico hacia gota del anciano. En vista que la gota puede aparecer en nódulos de Heberden la aspiración con aguja 29 de pequeñas articulaciones³⁴ sugiere la concomitancia de ambas enfermedades.

Tratamiento

Principios de tratamiento

El anciano es especialmente susceptible a presentar un incremento en los efectos colaterales y en la toxicidad renal y hepática debido al consumo de múltiples medicamentos y a la gran comorbilidad. Por lo tanto se debe sopesar la relación riesgo-beneficio con el fin de seleccionar el medicamento con menores efectos deletéreos. Se han establecido tres pilares básicos del tratamiento del paciente con gota³⁵. El primero es que el depósito de cristales de urato monosódico es reversible así que el propósito principal del tratamiento es eliminar los cristales de urato disminuyendo la hiperuricemia. La segunda medida es el control de la inflamación articular y la tercera es evitar crisis inflamatorias

articulares con medicamentos profilácticos. El manejo óptimo de la gota en el paciente adulto mayor debe incluir medidas no farmacológicas y farmacológicas. Dentro del primer grupo están recomendadas todas aquellas dirigidas a disminuir los factores de riesgo; control de la obesidad si la hubiere, disminución del consumo de alcohol especialmente cerveza³⁶.

El tratamiento farmacológico está encaminado a abortar la crisis aguda como también a evitar las recaídas y las complicaciones (Tabla 3).

Tabla 3. Principios de tratamiento general en el anciano.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • El diagnóstico definitivo se realiza con la observación de cristales de urato monosódico en líquido articular. • En adulto mayor la causa de la hiperuricemia debe ser investigada: enfermedad mielo, linfoproliferativa, falla renal, hipertensión arterial, alcoholismo. • La hiperuricemia asintomática rara vez requiere tratamiento. • Se debe preferir iniciar tratamiento con dosis bajas e incrementos escalonados. • La colchicina, AINES y corticoides son igualmente efectivos en el tratamiento de la gota aguda pero con diferentes perfiles de seguridad. • La meta es llevar los niveles de ácido úrico por debajo de 6 mg/ dl. • Iniciar tratamiento con alopurinol en pacientes con dos o más ataques en el año. • Se prefiere alopurinol en presencia de cálculos renales, tofos gotosos, disminución de la filtración glomerular de 60 ml/min o en sobreproductores. • Febuxostat es una alternativa en pacientes intolerantes a alopurinol o en falla renal. • No suspender o iniciar alopurinol durante el ataque agudo. • Se recomienda terapia profiláctica por 3-12 meses. • La uricasa puede ser de segunda elección en gota tofácea refractaria. |
|---|

Crisis aguda

Aunque la aplicación de hielo se ha utilizado para terminar las crisis^{37,38}, se prefiere la terapia farmaco-

lógica. Lo primero a considerar es el tiempo de iniciación de la terapia y luego la elección del medicamento³⁹. Entre más rápido se inicie el tratamiento mejor será la respuesta a la medicación⁴⁰. Esto es de vital importancia en el anciano que está expuesto a múltiples medicaciones con potenciales interacciones ya que acortaría el tratamiento de crisis. Dentro de los medicamentos empleados para suprimir la inflamación en la etapa aguda se encuentra la colchicina, los antiinflamatorios no esteroides, los corticosteroides y la ACTH. Generalmente se prefiere iniciar con colchicina si existe duda diagnóstica ya que otras entidades comunes en este grupo etario como la enfermedad por depósito de pirofosfato también responden a colchicina y se reservan los AINES cuando el diagnóstico es seguro. Durante este tiempo no deben iniciarse o suspenderse medicamentos que alteren los niveles séricos de ácido úrico como alopurinol, asa o diuréticos, los cuales podrían precipitar el ácido úrico en la articulación y ocasionar una nueva crisis. El tratamiento de la fase aguda debe sostenerse por dos a tres semanas de la resolución de la inflamación, momento en el cual se iniciará el tratamiento profiláctico.

La colchicina fue el primer medicamento en emplearse. Inicialmente se utilizó en dosis orales de 0,5 mg cada hora hasta la aparición de síntomas gastrointestinales como vómito, dolor abdominal o diarrea, alcanzar la dosis máxima de 5 mg en las primeras 24 horas o la resolución de la crisis; sin embargo, en ancianos la tasa de eventos adversos fue del 50-80%⁴¹. EULAR recomienda usar en la crisis aguda dosis promedio de 0,5 mg tres veces al día, alcanzando buena respuesta pero es pobremente tolerada en este grupo poblacional. El uso intravenoso no se recomienda porque en algunos casos ha conducido a muerte^{42, 43}. Es importante recordar que su efecto principal es antiinflamatorio, impidiendo la migración y activación del neutrófilo, pero no tiene efecto en la uricemia y por lo tanto se requerirá adicionalmente un medicamento profiláctico una vez el paciente salga de la crisis. Otro efecto colateral es la neuromiopatía axonal dolorosa potencialmente reversible, principalmente cuando se combina colchicina con ciclosporina, diuréticos y estatinas⁴⁴⁻⁴⁸. Debe usarse con precaución en los pacientes con enfermedad hepática, falla cardíaca y deterioro de la función renal previa.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) son preferibles a la colchicina⁴⁹⁻⁵³, debido a que son mejor tolerados y su perfil terapéutico es más predecible, son

igualmente efectivos en el tratamiento agudo incluso comparables con los inhibidores COX-2⁵⁴⁻⁵⁶; prefiriéndose los de vida media corta en ancianos como ibuprofén y diclofenac. En el adulto se recomienda usar la dosis máxima para el rápida resolución de la crisis; sin embargo, en el anciano podría incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal, falla renal aguda, por lo tanto se recomiendan dosis menores acompañadas siempre con inhibidores de la bomba de protones. No se deben utilizar en casos de falla renal, falla cardíaca, trastorno hepático importante, discrasias sanguíneas o úlcera gastrointestinal. La ventaja de usar inhibidores COX-2 sería que no alteran la función plaquetaria en ancianos que están recibiendo asa en dosis bajas como protector cardíaco pero algunos estudios han sugerido aumento en la mortalidad coronaria; la evidencia actual es débil⁵⁷⁻⁵⁹.

Los corticosteroides son medicamentos altamente efectivos en controlar la inflamación en enfermedad articular, no siendo la excepción la gota^{60, 61}, la dosis no está claramente establecida pero se ha utilizado prednisona en dosis variables desde 20 hasta 60 mg al día con desmonte en 10 días. Los efectos colaterales cuando son usados por periodos de tiempo cortos son raros. Son una buena alternativa en la crisis aguda de gota poliarticular en el anciano, falta de respuesta o intolerancia a colchicina o AINES, cuando existe deterioro de la función renal, úlcera péptica activa^{62, 63}. Las formas parenterales también se han empleado principalmente en aquellos enfermos que no toleran medicación alguna por la boca. Se reserva la infiltración con triamcinolona acetónide en caso de monoartritis^{52, 64, 65}. Las contraindicaciones de la infiltración son la no aceptación del procedimiento, infección articular y el consumo de anticoagulantes.

Tratamiento profiláctico

La meta es disminuir los niveles de ácido úrico a 6 mg/dl o menos que basado en el nivel de saturación de los líquidos extracelulares con urato monosódico, es de 6,8 mg/dl^{66, 67}. Hoskison y Wortmann recomiendan mantener niveles de ácido úrico menores de 5 mg/dl por lo cual pudiera ser riesgoso ya que se requerirían mayores dosis para llegar a este nivel y aumentar las reacciones adversas⁶⁸. En general a niveles de ácido úrico más bajos más rápida será la resolución de los tofos⁶⁹. Como regla, una vez se inicia medicación para disminuir el ácido

úrico, esta es de por vida. La hiperuricemia es un factor independiente de riesgo cardiovascular en sujetos de alto riesgo, no así en los sanos⁷⁰; por lo tanto la hiperuricemia asintomática no requiere tratamiento^{71, 72}. La uricemia puede disminuirse con medicamentos inhibidores de la xantina oxidasa como el alopurinol, oxypurinol o febuxostat o con medicamentos que aumentan la excreción del mismo como probenecid, benzbromarona y sulfinpirazona.

El alopurinol es el medicamento más usado y efectivo en disminuir las concentraciones de ácido úrico independiente de su causa. Es rápidamente metabolizado a oxypurinol, el cual es responsable de la mayor inhibición de la xantina oxidasa, bloqueando así la conversión de hipoxantina en xantina y de xantina en ácido úrico. La vida media del oxypurinol es de 18-30 horas y se puede incrementar hasta una semana en falla renal terminal⁷³. Se recomienda utilizarlo en dosis entre 100 y 800 mg al día, siendo la más frecuente de 300 mg al día; sin embargo, en ancianos con deterioro de la función renal se inicia con 50 a 100 mg al día o basado en la tabla de titulación propuesta por Hande⁷⁴. Algunos críticos no recomiendan su uso ya que no alcanzan las metas de reducción del ácido úrico⁷⁵. Se ha utilizado en pacientes sobreproductores (> 800 mg al día de ácido úrico en orina) pero también en aquellos subproductores, los cuales representan el 90% de todos los enfermos, con buenos resultados clínicos. El 20% de los pacientes presentan reacciones adversas y 5% son mandatarios de suspensión del medicamento³⁹. El efecto colateral más temido aunque raro es el síndrome de hipersensibilidad manifestado por fiebre, rash, eosinofilia, leucocitosis, hepatitis, falla renal y hasta muerte. Se ha notado principalmente en ancianos y pacientes con falla renal que no tuvieron ajuste de la dosis⁷⁶. En la Tabla 4 se muestran las indicaciones de alopurinol.

El febuxostat es un inhibidor selectivo no purínico de las dos formas: oxidada y reducida de la xantina oxidasa⁷⁷. También tiene metabolismo hepático pero

Tabla 4. Indicaciones para terapia con alopurinol.

- Dos o más ataques en un año.
- Gota tofácea.
- Artritis erosiva en la radiografía.
- Enfermedad renal por ácido úrico.

no requiere ajuste de la dosis en falla renal⁷⁸. Se ha usado en dosis de 80-120 mg al día con eficacia superior a alopurinol 300 mg al día⁷⁹. Los efectos colaterales más frecuentes son diarrea, angioedema localizado, incremento en las cifras de creatinina y transaminasas. Faltan estudios a largo plazo que demuestren la seguridad del medicamento, pero surge como una opción promisoriosa en aquellos pacientes intolerantes al alopurinol o con falla renal bastante frecuente en la población anciana.

El probenecid y la sulfinpirazona son los uricosúricos más utilizados en Estados Unidos, mientras que la benzbromarona es empleada en algunos países de Europa. La dosis de probenecid oscila entre 500 mg y 3 g repartida en dos o tres dosis y la sulfinpirazona entre 300 y 400 mg al día dividida en tres o cuatro veces al día, lo que dificultaría la adherencia del anciano a estos medicamentos. La benzbromarona es el más potente uricosúrico y puede utilizarse en falla renal moderada pero ha sido asociado a toxicidad hepática severa⁸⁰. Las dosis recomendadas son de 50-125 mg al día. Los uricosúricos se utilizan en pacientes subexcretadores pero pueden precipitar la formación de cálculos; por lo tanto se recomienda su uso con consumo de líquidos entre 1 y 1,5 litros al día, lo cual pudiera ser una desventaja potencial en pacientes con ICC o IRC; adicionalmente se recomienda mantener la orina alcalina (Ph: 6,4-6,8). En la Tabla 5 se muestran los candidatos a terapia con uricosúricos. Otra desventaja es que no deben ser usados simultáneamente con ASA en dosis mayores de 81 mg al día⁸¹, fármaco comúnmente formulado en prevención primaria y secundaria de enfermedad cardiovascular. Rash, quejas gastrointestinales son poco frecuentes.

Tabla 5. Candidatos para terapia con uricosúricos.

- Subexcretadores (< 800 mg al día de ácido úrico urinario)
- No historia de nefrolitiasis
- Función renal apropiada (depuración de creatinina > 50 ml/min para probenecid y sulfinpirazona, > 20 para benzbromarona)

Otros medicamentos tienen acción hipouricosémica como el losartán y el fenofibrato a través de incrementar la depuración renal de urato⁸²⁻⁸⁴ y pueden ser usados como terapia coadyuvante.

La uricasa u oxidasa de urato es una enzima ausente en los humanos que cataliza la conversión de ácido úrico a alantoina, la cual es más soluble y de fácil eliminación renal⁷⁵. La rasburicasa es la forma recombinante de la uricasa obtenida del *Aspergillus flavus*⁸⁵, aprobada por la FDA para el manejo del síndrome de lisis tumoral. Disminuye rápidamente el ácido úrico sérico y reabsorbe los tofos en tres meses⁸⁶. Debido a la corta vida media (18 horas) se requiere infusiones frecuentes lo que lleva a la producción de anticuerpos y anafilaxia^{87, 88}. La forma pegilada tiene una vida media mayor con menos antigenicidad⁸⁹. No requiere ajustes en la dosis en falla renal o hepática pero no se puede usar con alopurinol porque limita su eficacia⁹⁰. Está contraindicada en sujetos con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa ya que son deficitarios en sistemas antioxidantes y no depurarían el peróxido de hidrógeno generado⁹¹. Se ha utilizado diariamente por menos de dos semanas para luego continuar con inhibidores de la xantina oxidasa. Se requieren más estudios para determinar su papel en el tratamiento de la gota del adulto mayor.

Conclusiones

La gota del anciano es la artritis más frecuente en este grupo etario. El reconocimiento es importante porque difiere de las manifestaciones clínicas del adulto y el correcto diagnóstico es primordial porque es un tipo de artritis potencialmente reversible. Las características especiales del adulto mayor como la fragilidad, comorbilidad, polifarmacia, hacen que el manejo difiera del tratamiento de la gota convencional.

Referencias

- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout [abstract]. *Arthritis Res Ther* 2006; 8 Suppl. 1: S2.
- Arromdee E, Michet C, Crowson C, O'Fallon M, Gabriel S. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? *J Rheumatol* 2002; 29: 2403-2406.
- Terkeltaub R. Gout 2006: the perfect storm. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006; 64: 82-86.
- Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population. *J Rheumatol* 2004; 31: 1582-1587.
- Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_10/sr10_200.pdf. Accessed January 6, 2003.
- Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger TA Jr, Felts WR, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989; 16: 427-441.
- Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Saag KG. Suboptimal physician adherence to quality indicators for the management of gout and asymptomatic hyperuricemia: results from the UK General Practice Research Database (GPRD). *Rheumatology* 2005; 44: 1038-1042.
- Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1999; 59: 925-934.
- Van Doornum S, Ryan PE. Clinical manifestations of gout and their management. *Med J Aust* 2000; 172: 493-497.
- Kim KY, Shumacher R, Hunsche R, Wertheimer AI, Kong SX. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. *Clin Ther* 2003; 25: 1593-1617.
- Snaith ML. ABC of rheumatology Gout, hyperuricaemia, and crystal arthritis. *BMJ* 1995; 310: 521-524.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1301-1311.
- Nuki G. Gout. *Medicine* 2006; 34: 417-423.
- Ene-Stroescu D, Gorbien MJ. Gouty arthritis. A primer on late-onset gout. *Geriatrics* 2005; 60: 24-31.
- Ter Borg EJ, Rasker JJ. Gout in the elderly, a separate entity? *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 72-76.
- Puig JG, Michan AD, Jimenez ML, Pérez de Ayala C, Mateos FA, Capitán FC, et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med* 1991; 151: 726-732.
- Agudelo CA, Wise CM. Crystal-associated arthritis in the elderly *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 527-546.
- Doherty M, Dieppe P. Crystal deposition disease in the elderly. *Clin Rheum Dis* 1986; 2: 97-116.
- Foldes K, Petersilge CA, Weisman MH, Resnick D. Nodal osteoarthritis and gout: a report of four new cases. *Skeletal Radiol* 1996; 25: 421-424.
- Wernick R, Winkler C, Campbell S. Tophi as the initial manifestation of gout. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1992; 152: 873-876.
- Campbell SM. Gout: how presentation, diagnosis, and treatment differ in the elderly. *Geriatrics* 1988; 43: 71-77.
- Michet Jr CJ, Evans JM, Fleming KC, O'Duffy JD, Jurisson ML, Hunder GG. Common rheumatologic diseases in elderly patients. *Mayo Clin Pro* 1995; 70: 1205-1214.
- MacFarlane DG, Dieppe PA. Diuretic-induced gout in elderly women. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 155-157.
- Scott JT, Higgen CS. Diuretic induced gout: a multifactorial condition. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 259-261.
- Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis. *Drugs* 2004; 64: 2399-2416.
- De Leonardi F, Govoni M, Colina M, Bruschi M, Trotta F. Elderly-onset gout: a review. *Rheumatol Int* 2007; 1: 1-6.
- Pascual E, Pedraz T. Gout. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16: 282-286.
- Pascual E. Gout update: from lab to the clinic and back. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 213-218.
- Wolfe F. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* 1991; 43: 2141-2150.
- Fam AG. Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. *Drugs & Aging* 1998; 13: 229-243.

31. Ross GA, Seegmiller JE. Hyperuricemia and gout: classification, complications and management. *N Engl J Med* 1979; 300: 1459-1468.
32. Fam AG. "Problem" gout: clinical challenges, effective solutions. *J Musculoskelet Med* 1997; 14: 63-77.
33. McCarty DJ. Gout without hyperuricemia. *JAMA* 1994; 271: 302-303.
34. Sivera F, Aragon R, Pascual E. First metatarsophalangeal joint aspiration using a 29-Gauge needle. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 273-275.
35. Pascual E, Sivera F. Therapeutic advances in gout. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 122-127.
36. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1312-1324.
37. Schlesinger N. Response to application of ice may help differentiate between gouty arthritis and other inflammatory arthritides. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 275-276.
38. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 331-334.
39. Wortmann RL. Recent advances in the management of gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 319-324.
40. Keith MP, Gilliland WR. Updates in the Management of Gout. *Am J Med* 2007; 120: 221-224.
41. Ahern MJ, Reid C, Gordon TP, McCredie M, Brooks PM, Jones M. Does colchicine work? The results of the first controlled study in acute gout. *Aust NZ J Med* 1987; 17: 301-304.
42. Bonnel RA, Villalba ML, Karwoski CB, Beitz J. Deaths associated with inappropriate intravenous colchicine administration. *J Emerg Med* 2002; 22: 385-387.
43. Sthepan WL. Use of intravenous colchicine in patients with acute gout. *Am Fam Physician*. 2000; 61: 2343-2344.
44. Chattopadhyay I, Shetty HMG, Routledge PA, Jeffery J. Colchicine induced rhabdomyolysis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 191-194.
45. Simkin P, Gardner GC. Colchicine use in cyclosporine treated transplant recipients: how little is too much? *J Rheumatol* 2000; 27: 1334-1337.
46. Pirzada NA, Medell M, Ali II. Colchicine induced neuromyopathy in a patient with normal renal function. *J Clin Rheumatol* 2001; 7: 374-376.
47. Torgovnick J, Sethi N, Arsura E. Colchicine and HMG Co-A reductase inhibitors induced myopathy-a case report. *Neurotoxicology*. 2006; 27: 1126-1127.
48. Altiparmak MR, Pamuk ON, Pamuk GE, Hamuryudan V, Ataman R, Serdengeci K. Colchicine neuromyopathy: a report of six cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2002; (4 Suppl 26): S13-S16.
49. Wallace SL, Singer JZ. Therapy in gout. *Rheum Dis Clin North Am* 1988; 14: 441-457.
50. Fam AG. Strategies and controversies in the treatment of gout and hyperuricemia. *Baillieres Clin Rheumatol* 1990; 42: 177-192.
51. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996; 334: 445-451.
52. Fam AG. Current therapy of acute microcrystalline arthritis and the role of corticosteroids. *J Clin Rheumatol* 1997; 3: 35-40.
53. Bellamy N, Gilbert JR, Brooks PM, Emmerson BT, Gilbert JR, Campbell J, et al. A survey of current prescribing practices antiinflammatory and urate lowering drugs in gouty arthritis in the province of Ontario. *J Rheumatol* 1988; 15: 1841-1847.
54. Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002; 324: 1488-1492.
55. Shrestha M, Morgan DL, Moreden JM, Singh R, Nelson M, Hayes JE. Randomized double-blind comparison of the analgesic efficacy of intramuscular ketorolac and oral indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 682-686.
56. Lomen PL, Turner LF, Lamborn KR, Winblad MA, Sack RL, Brinn EL. Flurbiprofen in the treatment of acute gout. A comparison with indomethacin. *Am J Med* 1986; 80: 134-139.
57. Ray WA, Stein CM, Daugherty JR, Hall K, Arbogast PG, Griffin MR. COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002; 360: 1071-1073.
58. Chioloro A, Maillard MP, Burnier M. Cardiovascular hazard of selective COX-2 inhibitors: myth or reality? *Expert Opin Drug Saf* 2002; 1: 45-52.
59. Sooriakumaran P. COX-2 inhibitors and the heart: are all coxibs the same? *Postgrad Med J* 2006; 82: 242-245.
60. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nashel DJ. Comparison of triamcinolone acetone with indomethacin in the treatment of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 111-113.
61. Groff GD, Franck WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: A clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19: 329-336.
62. Terkeltaub RA. Gout. *N Engl J Med* 2003; 349: 1647-1655.
63. Hunter DJ, York M, Chaisson CE, Woods R, Niu J, Zhang Y. Recent diuretic use and risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1341-1345.
64. Rull M, Clayborne G, Sieck M, Schumacher HR. Intraarticular corticosteroid preparations: different characteristics and their effect during inflammation induced by monosodium urate crystals in the rat subcutaneous air pouch. *Rheumatology* 2003; 42: 1093-1100.
65. Axelrod D, Preston S. Comparison of parenteral adrenocorticotropic hormone with oral indomethacin in the treatment of acute gout. *Arthritis Rheum* 1988; 33: 803-805.
66. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate levels and recurrent attacks of gouty arthritis: Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 321-325.
67. Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol* 2001; 28: 577-580.
68. Hoskison KT, Wortmann RL. Management of Gout in Older Adults: Barriers to Optimal Control. *Drugs Aging* 2007; 24: 21-36.
69. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophic in chronic gout. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 356-360.

70. Baker J, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118: 816-826.
71. Mikuls TR, MacLean CH, Olivieri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT, et al. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 937-943.
72. Wortmann RL. Treatment of acute gouty arthritis: one physician's approach and where this management stands relative to developments in the field. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 235-259.
73. Murrell G, Rapeport W. Clinical pharmacokinetics of allopurinol. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 343-353.
74. Hande K, Noone R, Stone W. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med* 1984; 76: 47-56.
75. Stamp KL, O'Donnell JL, Chapman PT. Emerging therapies in the long-term management of hyperuricaemia and gout. *Int Med J* 2007; 37: 258-266.
76. Cameron JS, Simmonds HA. Use and abuse of allopurinol. *BMJ* 1987; 294: 1505-1506.
77. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005; 76: 1835-1847.
78. Mayer M, Khosravan R, Vernillet L, Wu J, Joseph-Ridge N, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 2005; 12: 22-34.
79. Becker MA, Schumacher R Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Eng J Med* 2005; 353: 2450-2461.
80. Arai M, Yokosuka O, Fujiwara K, Kojima H, Kanda T, Hirasawa H, et al. Fulminant hepatic failure associated with benzbromarone treatment: a case report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 625-626.
81. Harris M, Bryant LR, Danaher P, Alloway J. Effect of low dose daily aspirin on serum urate levels and urinary excretion in patients receiving probenecid for gouty arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2873-2876.
82. Hepburn AL, Kaye SA, Feher MD. Long-term remission from gout associated with fenofibrate therapy. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 73-76.
83. Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology* 2003; 42: 321-325.
84. Takahashi S, Moriwaki Y, Yamamoto T, Tsutsumi Z, Ka T, Fukuchi M. Effects of combination treatment using anti-hyperuricaemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 572-575.
85. Sundry JS, Hershfield MS. Uricase and Other Novel Agents for the Management of Patients with Treatment-failure Gout. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 258-264.
86. Moolenburgh JD, Reinders MK, Jansen TL. Rasburicase treatment in severe tophaceous gout: a novel therapeutic option. *Clin Rheumatol*. 2006; 25: 749-752.
87. Pui C-H. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricaemia. *Semin Hematol* 2001; 38: 13-21.
88. Pui C-H, Relling M, Lascombes F, Harrison P, Struxiano A, Mondesir J-M, et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricaemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997; 11: 1813-1816.
89. Bomalaski J, Holtsberg F, Ensor C, Clark M. Uricase formulated with polyethylene glycol (Uricase-PEG20): biochemical rationale and preclinical studies. *J Rheumatol* 2002; 29: 1942-1949.
90. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout. *Int. J. Med. Sci* 2007; 4: 83-93.
91. Navolanic PM, Pui CH, Larson RA, Bishop MR, Pearce TE, Cairo MS, et al. Elitek – rasburicase: an effective means to prevent and treat hyperuricemia associated with tumor lysis syndrome, a Meeting Report, Dallas, Texas, January 2002. *Leukemia*. 2003; 17: 499-514.