

Tratamiento hipouricemiante en la gota: mitos y evidencias

F. Pérez-Ruiz

Facultativo Especialista en Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

La gota es una enfermedad perfectamente conocida en cuanto a su fisiopatología y patogenia. Además, los tratamientos disponibles son, aparentemente, altamente eficaces. Sin embargo, el abordaje terapéutico de la gota se ha basado fundamentalmente en criterios empíricos y más en las recomendaciones de los expertos que en datos de series clínicas, y los resultados de esta política no parecen ser alentadores¹. Aparentemente, el alto nivel de conocimiento que hay en cuanto a etiología, patogenia y clínica ha relegado al tratamiento a un último plano, y se dispone de escasa evidencia sobre medidas de desenlace a las cuales adaptarlo. En los siguientes párrafos se tratará de separar qué hay de mito y qué de evidencia en aspectos, a mi parecer, fundamentales para el manejo clínico del tratamiento hipouricemiante en la gota.

Diversos autores no coinciden en cuándo iniciar el tratamiento hipouricemiante. Fam², y otros, recomiendan empíricamente iniciarlo en pacientes con al menos 4 ataques agudos de artritis al año. Sin embargo, la evidencia publicada señala que el tratamiento hipouricemiante tiene una relación coste-eficacia si el paciente presenta 2 o más ataques al año³. Por otra parte, los pacientes con gota secundaria que muestran uricemias elevadas tienden a progresar a formas poliarticulares y tóxicas⁴, y en los ancianos los efectos adversos son más frecuentes y graves por el tratamiento de los ataques agudos que los del tratamiento hipouricemiante⁵. Es más, el tratamiento hipouricemiante y la consiguiente suspensión de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asocia a una mejoría de la función renal^{6,7}. Todo parece favorecer la opción de iniciar el tratamiento salvo en casos de ataques leves o infrecuentes.

Una vez decidida la indicación del tratamiento, siempre individualizada, el dilema sobre qué fármaco prescribir inicialmente no ha lugar actualmente en España: según la nota informativa de febrero de 2004 de la Agencia

Española del Medicamento⁸, el fármaco de primera elección será el alopurinol. La prescripción de benzbromarona queda restringida a “pacientes que no responden o no toleren el tratamiento con alopurinol en alguna de estas 3 situaciones: gota severa (poliarticular o tófica), hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min e hiperuricemia en pacientes con trasplante renal”.

Ante esta situación de prescripción obligada, el clínico puede asumir que nada ha cambiado, ya que los textos al uso aseguran que en la mayoría de los pacientes 300 mg de alopurinol serán suficientes para controlar casi todos los casos de gota en la práctica clínica. Sin embargo, entre el 30 y el 50% de los pacientes tratados con alopurinol no alcanzan los objetivos de uricemia inferior a 6 mg/dl⁹⁻¹¹. Conseguir estos valores de uricemia durante el tratamiento parece especialmente difícil en los pacientes con gota secundaria¹⁰⁻¹², a pesar de recibir dosis medias corregidas elevadas¹² y de mostrar valores de oxipurinol en plasma por encima del límite superior aceptado para la práctica clínica¹¹. Por ello, hay algo “más allá” del alopurinol¹³, al menos hasta que se disponga de nuevos fármacos en investigación, como la PEG-uricasa¹⁴ o el febuxostat¹⁵.

En el caso de que, por intolerancia o ineficacia al alopurinol y ante gota severa o insuficiencia renal, se decide prescribir uricosúricos, surgen ante nosotros más mitos. La contraindicación del empleo de uricosúricos en mayores de 60 años o en pacientes con insuficiencia renal o gota tófica no está basada en evidencia científica. La suposición de que todo paciente mayor de 60 años tiene insuficiencia renal se ha de demostrar, bien mediante aclaramiento de creatinina o su estimación mediante la fórmula de Cockcroft y Gault¹⁶. Asimismo, esta fórmula nos permitiría estimar el aclaramiento mejor que la creatinina en plasma para corregir las dosis de alopurinol según la función renal¹⁷. Este infundado mito se ha sustentado empíricamente sobre la base de que los fármacos uricosúricos son genéricamente ineficaces en pacientes con función renal baja. Esto es válido para el probenecid y la sulfpirazona¹⁸, pero no para la benzbromarona^{10,12}. Por último, la contraindicación del tratamiento uricosúrico por la presencia de tofos, se basa en la suposición, nuevamente empírica, de que los tofos se disolverían tan rápidamente que aportarían una gran

Correspondencia: Dr. F. Pérez-Ruiz.
Facultativo Especialista en Reumatología.
Hospital de Cruces.
Pza. Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya. España.
Correo electrónico: fperez@hcr. osakidetza.net

Manuscrito recibido el 1-6-2004 y aceptado el 4-6-2005.

cantidad de carga renal de ácido úrico, con el riesgo asociado de inducir litiasis o nefropatía por urato. Sin embargo, todos los pacientes con gota, como enfermedad por depósito, son tofáceos, bien “macrotofáceos”, bien “microtofáceos” y la disolución de los tofos es un proceso lento incluso en pacientes con valores de uricemia muy bajos durante el tratamiento²¹.

Los estudios iniciales con uricosúricos mostraron un aumento en la incidencia de litiasis renal^{18,19}, pero ha de considerarse que eran previos al empleo del alopurinol —antes de 1963 sólo se disponía de fármacos uricosúricos— o no seleccionaban a los pacientes a tratar: los pacientes con litiasis mostraban un aclaramiento de urato normal previo al tratamiento¹⁹ (p. ej., eran hiperproductores-normoexcretadores de ácido úrico). De hecho, la incidencia de litiasis renal durante el tratamiento con uricosúricos es baja, incluso sin alcalinización de la orina, si se prescribe a pacientes con hipoxcreción renal de ácido úrico²⁰. El factor más importante para el riesgo de litiasis es la concentración de ácido úrico no disociado, que debe monitorizarse en pacientes con pH urinario $\leq 5,5$ ²⁰.

Otro factor discordante en la opinión de los expertos es el valor óptimo de la uricemia durante el tratamiento. Diversos autores barajan cifras de entre 5 y 7 mg/dl. Sin embargo, valores más bajos de uricemia durante el tratamiento se correlacionan con una más rápida resolución de los tofos²¹ y con un mayor tiempo sin recidiva clínica tras la suspensión del tratamiento hipouricemiante²². Por ello, dentro de unos márgenes razonables de seguridad, en los pacientes con gota aguda será preferible inicialmente un control de la uricemia en valores más bajos que en pacientes con clínica más leve y, en cualquier caso, siempre inferiores a 6 mg/dl.

Por último, tras cuándo, cómo y hasta dónde hay que tratar, la última cuestión es cuánto tiempo. Los expertos recomiendan tratamiento indefinido: “... *toda una vida...*”. Esta opinión se basa en que la suspensión del tratamiento se asocia a una pronta recidiva, apreciación avalada sólo por un estudio²³. Sin embargo, esta serie no era prospectiva, los valores de uricemia durante el tratamiento fueron irregulares —incluso algunos pacientes nunca normalizaron su uricemia— y la duración del tratamiento extraordinariamente dispar, por lo que no se pueden extraer conclusiones válidas de él y menos aun aplicables a cientos de miles de pacientes afectados de gota en el mundo.

Quizá esta prescripción de por vida sea una de las causas del frecuente abandono del tratamiento: en Estados Unidos, el 84% de los pacientes han suspendido el tratamiento con alopurinol a los 24 meses²⁴. Al contrario, cuando al paciente se le supervisa en la consulta, fijándose de mutuo acuerdo un objetivo a corto plazo (eliminar los depósitos corporales de urato), el abandono a largo plazo, entre 5 y 10 años, es sólo del 20 al 30%^{7,25}. Cuando se consigue un control estricto de la uricemia durante tiempo suficiente, puede conseguirse una de-

pleción completa del depósito corporal de urato y *curar la gota*. En un estudio de tratamiento a 5 años con normouricemia persistente y suspensión del tratamiento hipouricemiante, los pacientes con uricemia < 5 mg/dl durante el tratamiento y/o uricemias < 9 mg/dl tras su suspensión permanecen asintomáticos una media de más de 4 años²². Dos factores parecen, por lo anteriormente expuesto, relacionados con el desarrollo y la desaparición de los depósitos de urato en los pacientes con gota: los valores de uricemia y el tiempo. A los pacientes con buen control de la uricemia durante el tratamiento y con valores aceptables de hiperuricemia tras su suspensión —sobre lo que el cambio del estilo de vida y hábitos del paciente pueden tener un importante impacto— se les podría ofertar tratamiento intermitente.

Un último guiño a los mitos sobre el tratamiento: las dietas. La dieta de restricción absoluta de purinas tiene escasa aplicabilidad, pero una dieta normoproteica y normocalórica, especialmente basada en una ingesta de proteínas de origen vegetal —con la excepción de la cerveza— u ovolácteo²⁶, disminuye el riesgo de presentar gota. Se tiene evidencia, por fin, que apoya la bondad de la dieta mediterránea para prevenir y tratar la gota.

El tratamiento de la gota ha sido, hasta ahora, rígido y encorsetado, a mi juicio por apoyarse más en la opinión de expertos que en evidencia o práctica clínica contrastadas. La evidencia muestra que hay posibilidades de individualizar el tratamiento. Para ello necesitaremos definir medidas de desenlace basadas en evidencia, que no en mitos, que nos permitan optimizar los tratamientos, tanto clásicos como futuros. Finalmente, debemos recordar que la gota se cura, sus secuelas no.

Bibliografía

- Schlesinger N, Baker DG, Schumacher HR. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated? *Curr Op Rheumatol*. 1999;11:441-5.
- Fam AG. Should patients with interval gout be treated with urate lowering drugs? *J Rheumatol*. 1995;22:1621-3.
- Bosi-Ferraz M. An evidence based appraisal of the management of non-tophaceous interval gout. *J Rheumatol*. 1995;22:1618-20.
- Pérez Ruiz F, Calabozo M. Gota secundaria. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2000;1:103-11.
- Pérez Ruiz F, Ruibal Escribano A, Herrero Beites A, Calabozo Raluy M. Resultado del tratamiento hipouricemiante de la gota en ancianos. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28:321-4.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Pijoan JI. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron*. 2000;86:287-91.
- Darmawan J, Rasker JJ, Nuralim H. The effect of control and self-medication of chronic gout in a developing country. Outcome after 10 years. *J Rheumatol*. 2003;30:2437-43.
- Agencia Española del Medicamento. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Restricción del uso de benzbromarona y suspensión de comercialización de benzdiorona y de las asociaciones benzbromarona-alopurinol. Nota informativa. 10 febrero, 2004/02.
- McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1489-95.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Fernández-López MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, García-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol*. 1999;5:49-55.

11. Stamp L, Gow P, Sharples K, Raill B. The optimal use of allopurinol: an audit of allopurinol use in South Auckland. *Aust NZ J Med.* 2000; 30:567-72.
12. Pérez-Ruiz F, Gómez-Ullate P, Amenabar JJ, Zarraga S, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al. Long-term efficacy of hyperuricemia treatment in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:603-6.
13. Simkin PA. Allopurinol and beyond. *J Clin Rheumatol.* 1999;5:52-4.
14. Bomalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, Clark MA. Uricase formulated with polyethylene glycol Uricase (PEG 20): biochemical rationale and preclinical studies. *J Rheumatol.* 2002;29:1942-9.
15. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, McDonald PA, Palo WA, Eustace D, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase. A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 2005;52:916-23.
16. Pérez-Ruiz F, Hernando I, Villar I, Nolla JM. Correction of allopurinol dosing should be based on clearance of creatinine, but not plasma creatinine levels. Another insight to allopurinol-related toxicity. *J Clin Rheumatol.* 2005;11:129-33.
17. Mikuls TR, MacLean CH, Oliveri J, Patino F, Allison JJ, Farrar JT, et al. Quality of care indicators for gout management. *Arthritis Rheum.* 2004;50:937-43.
18. Gutman AB. Uricosuric drugs, with special reference to probenecid and sulfinpyrazone. *Adv Pharmacol.* 1966;4:91-142.
19. Sorensen LB, Levinson DJ. Evaluation of benzbromarone. A new uricosuric drug. *Arthritis Rheum.* 1976;19:183-9.
20. Pérez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Ruibal Escribano A, Alonso Ruiz A, Garrido Courel L, Hernando Ruibio I, et al. La monitorización de la concentración de ácido úrico no disociado en orina permite minimizar el riesgo de litiasis renal durante el tratamiento con uricosúricos. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:228-9.
21. Pérez Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites A, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002;47:356-60.
22. Pérez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Pijoan Zubizarreta JI, Alonso Ruiz A, Garrido Courel L, Ruibal Escribano A, et al. Recidiva de la gota tras la suspensión del tratamiento hipouricemiante: nuevas perspectivas para el tratamiento intermitente. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:228.
23. Van Lieshout-Zuidema MF, Breedveld FC. Withdrawal of long-term hypouricemic therapy in tophaceous gout. *J Rheumatol.* 1993;20:1383-5.
24. Wallace KL, Riedel AA, Joseph-Ridge N, Nelson M, MacDonald PA, Becker M. Compliance with allopurinol therapy among managed care enrollees with gout: a retrospective analysis of administrative claims. *Arthritis Rheum.* 2003;48:S1587.
25. Pérez Ruiz F, Calabozo Raluy M, Alonso Ruiz A, Ruibal Escribano A, Garrido Courel L, Hernando Ruibio I, et al. Factores determinantes del abandono del tratamiento hipouricemiante en pacientes con gota crónica. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:272.
26. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willatt W, Curhan G. Purine-rich food, dairy and vegetal protein intake, and the risk of gout. *N Engl J Med.* 2004;350:1093-103.