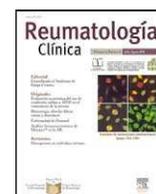


Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Editorial

Gota: pasado, presente y futuro

Gout: past, present, and future

Fernando Pérez Ruiz

Servicio de Reumatología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

Pasado

La gota ha sido una enfermedad paradigmática en cuanto a la percepción del alto grado de conocimiento académico que poseíamos de ella. Sin embargo, cuando se han realizado revisiones sistemáticas de la evidencia, hemos encontrado que las lagunas de conocimiento eran extensas y que el empirismo ha guiado la práctica clínica en gran medida¹.

Varios ejemplos pueden ilustrar esta afirmación. En cuanto a fisiopatología, carecíamos de conocimiento sobre los transportadores renales de urato, teniendo en cuenta que la mayor parte de los pacientes con gota mostraban una inadecuada excreción renal de ácido úrico, bien primaria, bien secundaria. Desconocíamos los principales mediadores de la inflamación, tanto aguda como crónica, en las artritis cristalinas. Sólo conocíamos el mecanismo farmacodinámico del allopurinol, aunque se intuía desde hace 50 años que los uricosúricos interactuaban con algún transportador renal, pero paradójicamente se afirmaba que los diuréticos inducían hiperuricemia por contracción del volumen circulante y reducción del filtrado glomerular o del flujo tubular.

En lo referente al diagnóstico, la variabilidad en la concordancia entre observadores y laboratorios llegaba a hacer cuestionar que el diagnóstico basado en la observación de cristales en muestras biológicas pudiese considerarse como «patrón oro».

Disponíamos de escasos ensayos clínicos bien diseñados para los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ningún ensayo comparativo con corticosteroides en pacientes con episodios de inflamación aguda. Desconocíamos con qué fármacos y en qué dosis se conseguía una profilaxis óptima e incluso cuánto debía mantenerse. La profilaxis con AINE era absolutamente empírica, ya que no se disponía de estudios que avalaran su eficacia y seguridad. La cuantificación del depósito de urato se basaba en la presencia de alteraciones en radiografías simples y en la presencia de nódulos subcutáneos compatibles con tofos en la exploración física.

El tratamiento de la hiperuricemia no salía mejor parado: hasta el año 1999 no se publica el primer ensayo aleatorizado con allopurinol², carecíamos de información sobre la eficacia del allopurinol con dosis elevadas, salvo por escasos estudios abiertos y,

de ellos, muy pocos comparativos³. Los uricosúricos eran fármacos escasamente empleados, con un supuesto alto riesgo de inducir litiasis renal y recomendándose de forma absolutamente empírica que todos los pacientes debieran tomar alcalinos para conseguir pH urinario superior a 6. Además, en todos los libros de texto y revisiones se les demonizaba por no ser supuestamente eficaces en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Por último, en cuanto a medidas de desenlace, desconocíamos si un ataque de gota autorreferido por el paciente era fiable, no se había validado ningún método físico o de imagen para medir los tofos y había discordancia entre los expertos en fijar un punto de corte de uricemia como diana para el tratamiento hipouricemiante.

Presente

En los últimos 10 años, el crecimiento en el conocimiento de la gota, tomando como referencia el número de publicaciones y comunicaciones en EULAR y ACR, ha sido exponencial, si bien todavía hay quien piensa que aquellos dedicados a este campo somos una «especie en extinción» formada por un «grupo envejecido cuyo interés es marginal al de la mayoría de los reumatólogos»⁴. Los estudios epidemiológicos recientes han permitido identificar aquellos factores relacionados con la incidencia y la mayor prevalencia de gota en la última década, así como establecer una asociación entre la gota, no sólo la hiperuricemia, y el riesgo cardiovascular⁵.

La identificación de los principales transportadores de urato tubulares, como hURAT1 y Glut⁹, ha permitido no sólo conocer mejor los mecanismos que inducen uricemia, sino una mejor comprensión de la farmacodinámica de los fármacos uricosúricos y disponer de dianas para futuras actuaciones farmacológicas. La vía del inflammasoma NALP3 y la producción de IL-1 parecen ser cruciales como mediadores tanto de la inflamación aguda como de la crónica, inducida por microcristales⁷, lo que supone una nueva diana terapéutica especialmente interesante para el tratamiento de pacientes con depósito extenso de cristales de urato, bien como profilaxis, bien para el control de la inflamación crónica.

El diagnóstico basado en la visualización e identificación de cristales de urato mediante microscopía óptica se ha convertido, afortunadamente, en recomendación tanto para el diagnóstico en la práctica clínica⁸ como para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos en gota crónica⁹. La concordancia en el diagnóstico y

Correo electrónico: fernando.perezruiz@osakidetza.net

la identificación ha mostrado ser excelente tras un entrenamiento y una estandarización adecuadas del procedimiento¹⁰.

El desarrollo del grupo de estudio de gota dentro de OMERACT ha permitido validar diversas medidas de desenlace que, si bien están diseñadas primariamente para su empleo en los ensayos clínicos, pueden tener cierta aplicabilidad extrínseca en la práctica clínica, como son la uricemia y la medición de tofos subcutáneos con calibrador y los articulares mediante técnicas de imagen¹¹. Un estudio de los episodios de inflamación aguda en pacientes con gota —con diagnóstico de certeza— que el ataque agudo autorreferido por paciente crónico asociado a una escala analógica visual de dolor es tan fiable como la evaluación clínica de un experto.

Disponemos de los primeros ensayos doble ciego, enmascarados y paralelos diseñados específicamente para gota comparando indometacina con los nuevos fármacos AINE (etoricoxib, lumiracoxib, celecoxib), el primer ensayo comparando dosis «bajas» de colchicina, con dosis «al uso», así como el primer ensayo comparando AINE con glucocorticoides.

Los ensayos para el desarrollo clínico del febuxostat han permitido orientar el tiempo de profilaxis, al menos 6 meses en pacientes sin tofos, al menos un año en pacientes con tofos: cuando la profilaxis se mantenía 6 meses, menos del 5% de los pacientes sin tofos mostraban episodios agudos de inflamación al año, mientras que el 30% de los pacientes con tofos sufrían aún episodios agudos de inflamación. Sin embargo, aún no conocemos la eficacia y seguridad de los AINE en la profilaxis ni la dosis mínima de colchicina que se debe prescribir para conseguir una profilaxis eficaz.

Se ha autorizado un nuevo fármaco por la EMA y la FDA para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota (febuxostat) y recientemente se ha aprobado la pegloticasa por la FDA. Asimismo, se ha avanzado en métodos para la clasificación, selección, evaluación de riesgo de litiasis y monitorización del tratamiento de pacientes con fármacos uricosúricos¹².

Sin embargo, no todo son buenas nuevas. La variabilidad en el manejo de la gota es grande, especialmente en lo referente al diagnóstico y al control de la uricemia a largo plazo¹³. Tenemos evidencia suficiente para afirmar que la rapidez con que se reducen los depósitos de cristales de urato se halla en relación inversa a los niveles de uricemia durante el tratamiento¹⁴. Tenemos aún carencias importantes de información en cuanto a la prescripción, manejo y seguridad de los fármacos actualmente disponibles.

No disponemos de ficha técnica de la benzbromarona, la de la colchicina de enero de 2011 es tan restrictiva que probablemente deje de emplearse salvo para la profilaxis, y la del alopurinol es, al menos para mí, cuando menos imprecisa.

La única información disponible sobre benzbromarona es la nota de la AEM de 2004 referente a la restricción a su empleo y la suspensión de la comercialización de las especialidades que contenían alopurinol y benzbromarona en combinación. En ella se acepta la indicación para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática en pacientes con insuficiencia renal, pero se restringe su empleo en pacientes con gota a aquellos con gota grave (poliarticular o tofácea) y efectos adversos o ineficacia con alopurinol, sin hacer mención a la posibilidad de empleo combinado de benzbromarona con alopurinol. Llama poderosamente la atención que ante el fracaso con el tratamiento con alopurinol, y hasta que el febuxostat esté disponible, se puede prescribir benzbromarona a cualquier paciente con gota (e hiperuricemia) e insuficiencia renal, pero no a un paciente con gota monoarticular u oligoarticular o sin tofos y que tenga función renal normal. Esta situación nos llevaría a recomendar a este último paciente: ¡vuelva Ud. mañana: desarrolle tofos o gota poliarticular y entonces tendré, *lex artis*, una indicación para tratarle con benzbromarona!

Un caso aparte es el alopurinol. Carecemos de estudios de seguimiento a largo plazo con dosis mayores de 300 mg/día para evaluar su seguridad. Hay escasas series abiertas y ¡un único ensayo en el

que 13 pacientes fueron expuestos a dosis de 600 mg durante 2 meses! Aunque se recomienda corregir las dosis dependiendo del grado de función renal, las recomendaciones al uso son probablemente conservadoras y conducen a una insuficiente corrección de la uricemia en un importante número de pacientes. La ficha técnica del alopurinol en España¹⁵ es ilustrativa: el rango de las dosis aprobadas varía entre «2 y 10 mg/kg de peso corporal/día» —¿hasta 1.000 mg en pacientes con 100 kg de peso?— «o 100 a 200 mg/día en alteraciones leves (¿?), 300 a 600 mg/día en alteraciones moderadas (¿?) o 700 a 900 mg/día en alteraciones graves (¿?)», sin que se defina el tipo de alteración (litiasis renal, síndrome de Lesch-Nyhan, gota, síndrome de lisis tumoral, etc.) ni gravedad (¿es la gota una enfermedad grave comparada con el síndrome de Lesch-Nyhan o el síndrome de lisis tumoral?)

Abundando en la desinformación, en los pacientes con insuficiencia renal se recomienda iniciar la prescripción con dosis de 100 mg/día (curiosamente la dosis máxima recomendada en la misma ficha técnica en el caso de un paciente con insuficiencia renal severa) pero se resalta que «no se deben establecer pautas posológicas basadas en el aclaramiento de creatinina debido a la imprecisión de los valores bajos de aclaramiento»¹⁵, cuando las estimaciones con MDRD o Cockcroft son más precisas en pacientes con insuficiencia renal que en pacientes con función renal normal y se emplean habitualmente en la práctica clínica diaria para corregir las dosis de fármacos a prescribir en pacientes con insuficiencia renal. Para nuestro consuelo, se recomienda que «si se dispone de instalaciones, se deberán controlar las concentraciones plasmáticas de oxipurinol, y la dosis se ajustará para mantener los niveles plasmáticos de oxipurinol por debajo de 100 µmol/l (15,5 microgramos/ml)»¹⁵. Si alguien dispone de dichas instalaciones en práctica clínica, enhorabuena.

Futuro

Desde el punto de vista epidemiológico, dilucidar si la gota en sí o si diversas variables (cantidad de depósito, severidad clínica, inflamación subclínica, etc.) se asocian a un mayor riesgo vascular y si este riesgo puede ser modificado mediante un diagnóstico y un tratamiento precoces de la uricemia y la inflamación, marcará un antes y un después desde la perspectiva de considerar la gota como una entidad nosológica «respetable» para la Reumatología. Estudios sobre el impacto de una correcta implementación de medidas terapéuticas en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) permitirán demostrar asimismo que tratar y seguir adecuadamente a los pacientes con gota es percibido como beneficioso por el paciente.

Asimismo, debe evaluarse el impacto de las actuaciones sobre variables epidemiológicamente asociadas al desarrollo de gota al tratamiento de los pacientes con gota y en cuya implementación se insiste sobre la base de que se asocian a un riesgo estadístico de desarrollar gota, no desde estudios de intervención que apoyen la eficacia, la efectividad sería aún más difícil, de dichas medidas en pacientes con gota. La «tolerabilidad» por los pacientes a largo plazo de ciertas actitudes altamente restrictivas no parece que vaya ser, a priori, alta y sería deseable tener datos clínicos que muestren el beneficio real para los pacientes de restricciones más allá de lo razonablemente recomendable como medidas de salud general.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales frente a IL-1 permitirá bloquear la inflamación crónica en pacientes con gota grave e inflamación crónica persistente o con episodios reiterados de inflamación aguda. Los pacientes con alto riesgo vascular son, en mi opinión, candidatos ideales para probar con estos fármacos si la inflamación crónica inducida por cristales supone un plus de riesgo vascular sobre el que intervenir.

Los nuevos fármacos reductores de la uricemia (febuxostat, pegloticasa), junto con nuevos fármacos en desarrollo, tanto inhibidores enzimáticos como uricosúricos, con ensayos en curso tanto en monoterapia como, muy interesantemente, en combinación con allopurinol y febuxostat, aportarán alternativas terapéuticas para aquellos pacientes con insuficiente control de la uricemia.

Los fármacos más antiguos para el tratamiento de la gota aguda y la hiperuricemia merecen más investigación para optimizar su manejo con datos procedentes de ensayos o cohortes que permitan evaluar su eficacia y seguridad en situaciones extrapolables a la práctica clínica. Obviamente, este tipo de investigación está probablemente destinada a ser independiente y requerirá la implicación de la Administración pública, las instituciones sanitarias, las sociedades científicas y, principalmente, de los reumatólogos clínicos tanto para su diseño como para su realización. La positiva actitud de la Administración pública con una reciente convocatoria del ministerio de Sanidad para la investigación independiente es un primer paso.

El desarrollo de guías de práctica clínica permitiría una optimización del manejo de la gota, ya que las recomendaciones publicadas en Europa, aunque son un excelente punto de partida, adolecen de indefinición en cuanto a manejo clínico específico, sin duda por la variabilidad en la disponibilidad, indicación, dosificación y, por qué no, práctica clínica habitual, de los distintos fármacos en los diversos países de la Unión Europea a que se enfrentaron los expertos a la hora de emitir tales recomendaciones.

Las nuevas técnicas de imagen, como la ecografía de alta resolución con Doppler color, la RNM de alta resolución y la TAC de doble energía, permitirán evaluar y monitorizar de forma selectiva la extensión, severidad, inflamación articular y respuesta al tratamiento en casos seleccionados.

En conclusión, la gota es una enfermedad con un gran pasado, un interesante, aunque complejo, presente y un prometedor futuro que depende, en gran medida, de nuestro respeto, interés y dedicación a ella.

Conflicto de intereses

Consultor para Menarini y Ardea. Ponente para Menarini y Novartis.

Agradecimientos

Este artículo ha sido parcialmente financiado con una beca a la investigación de la Asociación de Reumatólogos del Hospital de Cruces.

Bibliografía

- Schlesinger N, Schumacher HR. Gout: How much of what we do is evidence based? En: Tugwell P, Shea B, editors. *Evidence-based rheumatology*. London: BMJ Books; 2003. p. 65-95.
- Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Fernández-López MJ, Herrero-Beites AM, Ruiz-Lucea E, García-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment. An open, randomized, actively controlled. *J Clin Rheumatol*. 1999;5:49-55.
- Pérez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:545-9.
- Pritzker KPH. Crystal deposition in joints: prevalence and relevance for arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1008-9.
- Loza Santamaría E. Epidemiología de la gota. *Reumatol Clin*. 2010;10(Suppl 1):2-6.
- Terkeltaub R, Bushinsky DA, Becker MA. Recent developments in our understanding of the renal basis of hyperuricemia and the development of novel antihyperuricemic therapeutics. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(Suppl 1):S4.
- Liote F, Nguyen CEH-K. Fisiopatología de la inflamación en la gota. *Reumatol Clin*. 2010;10(Supl 1):7-12.
- Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin TBV, Conaghan P, Gerster J, et al. EULAR evidence based recommendations for gout Part I. Diagnosis. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1301-11.
- Schumacher HR, Taylor W, Joseph-Ridge N, Pérez-Ruiz F, Chen LX, Schlesinger N, et al. Special Interest Group (SIG) on Outcome Evaluations in Gout. *OMERACT* 8. *J Rheumatol*. 2007;34:1381-5.
- Lumbreras B, Pascual E, Frascuet J, González-Salinas J, Rodríguez E, Hernández-Aguado I. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:612-5.
- Dalbeth N. Medidas de desenlace en los estudios sobre gota crónica: uricemia y medición de los tofos. *Reumatol Clin*. 2010;10(Supl 1):18-22.
- Pérez-Ruiz F, Hernández-Baldizon S, Herrero-Beites A, González-Gay MA. Risk factors associated to renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1299-305.
- Pérez Ruiz F. Tratamiento de la gota: reflexiones desde el estudio GEMA. *Reumatol Clin*. 2008;8(Supl 3):41-4.
- Pérez-Ruiz F, Liote F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum*. 2007;57:1324-8.
- AEMyPS. Alopurinol. 2007; Available from: <http://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=56360&fichaCompleta=S>.