

MEDICINA INTERNA

ACTUALIZACIÓN EN MANEJO DE HIPERURICEMIA / CRISIS AGUDA DE GOTA

Mariela Castro Valverde*
Kenneth Rojas Calderón*

SUMMARY

In past years hyperuricemia and gouty arthritis has increased their prevalence and complexity. This article objective is to review the characteristics of the disease and treatment. Different research have analyzed and compared the available therapy in search for cost-effective therapies, with well-established treatments and therapeutic targets; and reviewing emerging treatments. The ideal management in patients with hyperuricemia and gouty arthritis require a frame shift in clinical practice patterns, therapeutic target in lowering serum urate, comorbidities management and the early recognition of refractory

disease.

Palabras Clave: Hiperuricemia, Gota, Tratamiento

Key words: Hyperuricemia, Gout, treatment

INTRODUCCIÓN

En décadas pasadas en Estados Unidos y el mundo, la hiperuricemia ha aumentado su incidencia y prevalencia. Además se nota un incremento importante en los pacientes mayores de 65 años y más aún en los mayores de 75 años. Por lo que en estos pacientes hay una alta prevalencia de condiciones ligadas a la hiperuricemia como la insuficiencia renal crónica

(IRC), hipertensión arterial, Síndrome metabólico, diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), asociado a los diferentes tratamientos farmacológicos para estas comorbilidades [1,10,14]. Por lo que los pacientes con gota/hiperuricemia se han convertido en pacientes clínicamente complejos por la combinación de edad avanzada, comorbilidades, interacciones medicamentosas y enfermedad gotosa refractaria al tratamiento. Este artículo tiene como objetivo una revisión sobre los avances en el tratamiento de la gota y la hiperuricemia para el uso correcto y efectivo de las terapias, además de las terapias emergentes.

* Médico General, Área de Salud Carpio-León XIII.

Tabla 1. Causas comunes de complicaciones en el tratamiento de gota/hiperuricemia

Gota poliarticular, crisis no controladas y/o sinovitis crónica
Tofus destructivo
Edad avanzada
Comorbilidades (IRC , HTA, Síndrome metabólico, diabetes mellitus, ICC, obesidad, alcoholismo)
Polifarmacia, interacciones medicamentosa (estatinas, macrólidos, anticoagulantes orales)
Contraindicaciones o refractoriedad en el uso de AINES, colchicina, glucocorticoesteroides.
Intolerancia o hipersensibilidad al alopurinol, imposibilidad de utilizar uricosúricos.
Falla terapéutica a pesar de dosis adecuadas de tratamiento

En Estados Unidos existen cerca de 3 millones de pacientes con hiperuricemia, debido a la cantidad de crisis gotosas y de complicaciones que se presentan anualmente sugiere que la mayoría de los pacientes recibe una terapia inadecuada [2,15]. Además existen importantes diferencias en el manejo por parte de los médicos por ejemplo en las visitas médicas en EUA el porcentaje de utilización de colchicina fue solamente de 4.6%, versus 8.9% de prednisona y 18% de AINES [6]. En todo el mundo el alopurinol es el tratamiento de primera línea para disminuir los niveles de ácido úrico, sin embargo presenta grandes diferencias en los patrones de prescripción y en muchos casos no se alcanzan las metas terapéuticas.

Tratamiento de la Artritis Gotosa

La artritis gotosa aguda es causada por la capacidad de los cristales de urato de sodio de activar múltiples vías pro-inflamatorias en las articulaciones, culminando con la activación de los macrófagos, adhesión de neutrófilos y migración de los neutrófilos hacia las articulaciones los cuales median en la inflamación gotosa [4]. Actualmente las opciones de primera línea para el manejo anti-inflamatorio de las crisis agudas de artritis gotosa (AINES, corticosteroides, colchicina) disminuyen los mecanismos inflamatorios de una manera costo-efectiva, pero se encuentran limitados por los efectos secundarios de los mismos, particularmente en sujetos con comorbilidades significativas [4,11]. Además de que la evidencia de estos tratamientos ha sido limitada por la falta de estu-

dios clínicos debido a las diferencias entre los sujetos que sufren las crisis de gota y debido a la autolimitación intrínseca de las crisis agudas de gota. La definición del etoricoxib como un inhibidor selectivo de COX-2 en la gota aguda abre una nueva línea terapéutica, pero la seguridad cardiovascular de los COX-2 se mantiene en investigación particularmente en los pacientes con otras comorbilidades [9]. En los últimos años la evidencia respalda el uso de tratamiento con glucocorticoides en el tratamiento de la gota aguda es muy significativa. Por ejemplo estudios en pacientes con IRC el uso de naproxeno 500 mg bid por 5 días versus prednisolona 35 mg/día, han demostrado que ambos son comparables en cuanto a su eficacia como en la tolerancia al tratamien-

to [6]. La evidencia y las guías de dosificación para la colchicina en el tratamiento de la gota aguda ha avanzado en los últimos años. En los regímenes anteriores la colchicina se indicaba cada 1 – 2 horas en dosis repetidas pero la toxicidad gastrointestinal incluyendo diarrea severa limitaba el alcance de la reducción del dolor, en aproximadamente el 50% de los pacientes presentaba efectos adversos antes de alcanzar la disminución del dolor. Por lo que esquemas tan agresivos de colchicina han quedado en desuso. El consenso de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR, siglas en inglés) recomienda una dosis máxima de 3 tabletas de 0.5 mg de colchicina cada 24 horas [15]. Esta recomendación se basa en varios estudios que comparan los esquemas intensificados de colchicina con otros esquemas de menor dosis. Los regímenes de “baja dosis” comparados con los de “alta dosis” fueron comparables

en su eficacia, pero no difieren del placebo con respecto a la diarrea y otros efectos adversos gastrointestinales. [11].

Opciones en el Tratamiento de la hiperuricemia

Farmacológicamente los abordajes para el tratamiento de la hiperuricemia se basan en uricosúricos (probenecid o benzbromarone), inhibidores de la xantino oxidasa para inhibir la generación de ácido úrico (alopurinol y más recientemente el febuxostat), existen otros tratamientos en etapa experimental como las uricasas para degradar el urato [15]. Debido a que la solubilidad del urato en soluciones fisiológicas se excede aproximadamente en 6.7 a 7.0 mg/dl, las guías actuales establecen como meta terapéutica niveles de ácido úrico menores a 6 mg/dl, idealmente entre 5-6 mg/dl. Esto con la finalidad de disminuir los depósitos de cristales de ácido úrico, las reservas totales de ácido

úrico en el cuerpo y la resolución de los tofus macroscópicos [8]. Al alcanzar esta meta provoca que los pacientes presenten menos crisis gotosas, además de los efectos benéficos directos e indirectos en la función renal. Además algunos autores han propuestos metas más agresivas en pacientes con tofus de gran tamaño por gota, en donde las metas de ácido úrico se establecen entre 3-5 mg/dl.

Uricosúricos

Los uricosúricos actúan primariamente inhibiendo la reabsorción en las células epiteliales del túbulo renal proximal y de esta manera aumentando la excreción renal de ácido úrico. La reducción del ácido úrico se inicia rápido en comparación con la disminución presentada con el alopurinol, además los uricosúricos tienen como blanco la etiología de la hiperuricemia en la mayoría de los pacientes. [5].

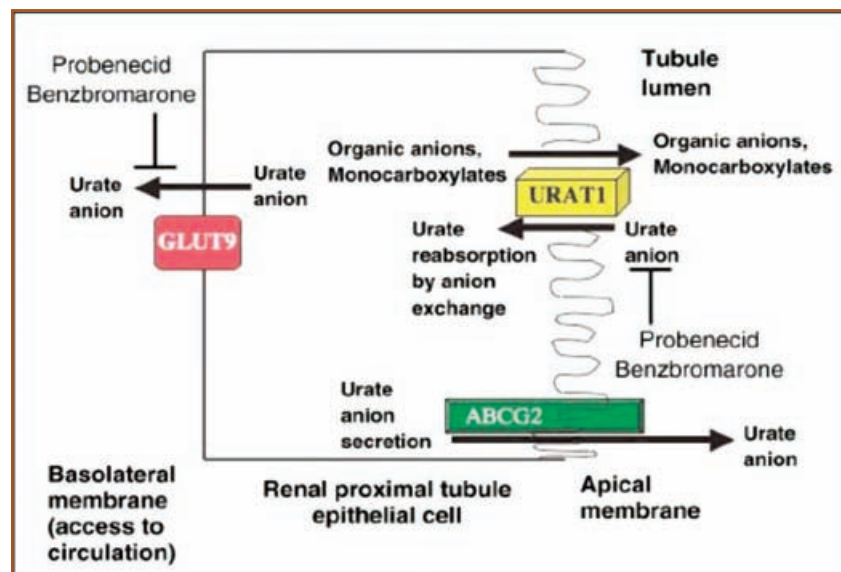


Figura 1. En este gráfico se muestra el rol del URAT1, el mediador de la reabsorción del anión urato del lumen de la membrana apical de la célula epitelial del túbulo proximal, además del GLUT9 el cual media en la reabsorción del anión de urato hacia el intersticio peritubular. Probenecid y Benzbromarone inhiben al URAT1 y GLUT9. Terkeltaub *Arthritis Research & Therapy* 2009 **11**:236 doi:10.1186/ar2738.

En la práctica clínica la mayoría de los uricosúricos aumentan el riesgo de urolitiasis, particularmente en orinas ácidas, además los uricosúricos disminuyen su efectividad hasta convertirse en inefectivos al disminuir la filtración glomerular. Este puede limitar su uso en combinación con inhibidores de la xantina oxidasa ya que estos últimos disminuyen el ácido úrico que debe ser aclarado para su excreción. Además de que el uso de estos medicamentos se ve afectado en pacientes con IRC estadio 3 o peor (AEC < 60) [13].

Inhibidores de la xantina oxidasa

Debido a las limitaciones de los uricosúricos, el tratamiento de primera línea para el tratamiento de la hiperuricemia en la mayoría de los pacientes con gota es la supresión de la xantina oxidasa con alopurinol el cual es efectivo, generalmente bien tolerado y costo-efectivo. El alopurinol está

aprobado por la FDA en dosis de hasta 800mg/día y el consenso de EULAR reafirmó la dosificación de la FDA, al proponer el inicio con alopurinol a 100mg/día y después aumentando la dosis en 100mg cada de 1 a 4 semanas hasta alcanzar un nivel de ácido úrico menor a 6 mg/dl. La FDA recomienda de 200 – 300 mg/día de alopurinol en pacientes con gota leve moderada y 400-600 mg/día en gota severa [3]. En la práctica clínica uno de los problemas es el apego al tratamiento con alopurinol ya que estudios indican que el 50% de los pacientes durante el primer año incumplen con el correcto tratamiento. Además se cree que en la mayoría de las ocasiones el alopurinol es subdosificado ya que la mayoría de los tratamientos son de 300mg/día o menos. Se cree que el temor de los médicos por usar dosis más altas proviene de ciertas guías de 1980 en el que se indica que el alopurinol debe ser dosificado según la tasa de filtración glomerular del oxypurinol (principal metabolito activo) el cual es excretado por el riñón, la intención de esta precaución era disminuir la incidencia del síndrome de hipersensibilidad al alopurinol (Sd. Steven-Johnson o Necrólisis epidérmica tóxica). Las guías antiguas se han comprobado que no estaban basadas en la evidencia, ya que la aparición de este síndrome no depende de la dosis,

además hasta el momento sigue siendo una incógnita cual paciente va a presentar dicha toxicidad al alopurinol. [3]. Como precaución la FDA y la EULAR sugieren dosis reducidas de alopurinol en pacientes con falla renal. La FDA recomienda como dosis máxima 200 mg/día de alopurinol en pacientes con aclaramiento de creatinina de 10-20 ml/min, y de 100 mg/día en pacientes con AEC < 10 ml/min. [3]. El febuxostat, inhibidor de la xantina oxidasa, se ha convertido en una alternativa al alopurinol en circunstancias como la hipersensibilidad, intolerancia o falla terapéutica con alopurinol, ya que disminuye el nivel sérico de ácido úrico y mejora la calidad de vida. Además es un tratamiento de segunda línea (después de alopurinol) cuando la terapia uricosúrica está contraindicada en pacientes con IRC estadio 3 o peor, en pacientes con urolitiasis o con incapacidad de aumentar la hidratación. Es metabolizado por oxidación y glucuronidación en el hígado y la excreción renal tiene un papel menor, lo cual es opuesto a la farmacología del alopurinol. Entre las terapias emergentes y todavía en estadios tempranos de investigación se encuentra las terapias genómicas y la uricasa (ácido úrico oxidasa) la cual poseen algunos mamíferos y la cual permite oxidar el ácido úrico, pero se encuentra aún con retos muy importantes en su investigación.

El apego del paciente a los tratamientos es menor a otros con comorbilidades similares como lo son hipertensión, diabetes o dislipidemias. Por lo que se debe insistir en un adecuado uso de los medicamentos en estos pacientes. Además el tratamiento médico de la hiperuricemia y la gota también tiene espacio para mejorar. Para así lograr las metas de ácido úrico además de disminuir los síntomas del paciente hiperuricémico con crisis gotosas, y de esta manera traducir estos tratamientos en una mejor calidad de vida para el paciente.

RESUMEN

En los últimos años la hiperuricemia y las crisis gotosas han aumentado tanto su prevalencia como su complejidad. Este artículo tiene como objetivo revisar las características de la enfermedad y de su tratamiento. Diferentes estudios han revisado las terapias disponibles comparándola con la evidencia clínica buscando terapias costo-efectivas, con metas y esquemas terapéuticos bien establecidos para alcanzar una mejor calidad de vida en estos pacientes; además de revisar los tratamientos emergentes. El manejo ideal de los pacientes con hiperuricemia y crisis gotosa requiere de cambios en la práctica clínica de los médicos, metas de tratamiento enfocadas en la disminución de

los niveles séricos de ácido úrico, manejo de las comorbilidades y del mal apego al tratamiento, así como el reconocimiento temprano de la enfermedad refractaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bieber JD, Terkeltaub RA: Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004, 50:2400-2414.
2. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA: Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004, 31:2429-2432.
3. Chao J, Terkeltaub R: A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep* 2009, 11:135-140.
4. Cronstein BN, Terkeltaub R: The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthritis Res Ther* 2006, 8(Suppl 1):S3.
5. Endou H, Anzai N: Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008, 27:578-584.
6. Janssens HJ, Janssen M, Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C: Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008, 371:1854-1860.
7. Krishnan E, Lienesch D, Kwok CK: Gout in ambulatory care settings in the United States. *J Rheumatol* 2008, 35:498-501.
8. Perez-Ruiz F, Lioté F: Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum* 2007, 57:1324-1328.
9. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, Lund M, Chen E, Najarian DK, Petruschke RA, Ozturk ZE, Geba GP: Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50:598-606.
10. Saag KG, Choi H: Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006, 8(Suppl 1):S2.
11. Terkeltaub R, Furst D, Bennett K, Kook K, Davis M: Low dose (1.8 mg) vs high dose (4.8 mg) oral colchicine regimens in patients with acute gout flare in a large, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008, 58(Suppl 9):1944.
12. Terkeltaub RA: Clinical practice. Gout. *N Engl J Med* 2003, 349:1647-1655.
13. 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.
14. 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.
15. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentao J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Gorska I: EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006, 65:1312-1324.