

HIPERURICEMIA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA GOTA

Laura Diego¹, Diego Mena², Laia Robert¹

¹Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya

²Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut. Àrea del Medicament

Resumen

La gota es una patología inhabilitante y crónica provocada por el depósito de cristales de urato monosódico y la consiguiente inflamación de las zonas articulares, periarticulares y subcutáneas. Se caracteriza por episodios de artritis aguda, artropatías crónicas y se diferencian tres fases: el ataque agudo, el período intercrítico y la gota crónica. La hiperuricemia es un factor necesario, pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad de la gota y como tal, no siempre hay que tratarla. En un ataque agudo de gota es esencial iniciar el tratamiento con AINE o colchicina lo antes posible. A pesar de la comercialización de nuevos medicamentos, el alopurinol continúa siendo el fármaco de elección por su perfil de eficacia y seguridad y su gran experiencia de uso en el manejo de la hiperuricemia. Este Boletín revisa el tratamiento farmacológico del ataque agudo de gota y de la hiperuricemia posicionando los fármacos disponibles. Finalmente, se abordan las diferentes controversias relacionadas con el tratamiento así como con el manejo de la hiperuricemia asintomática y la retirada del alopurinol.

Introducción

La gota es una patología inhabilitante y crónica provocada por el depósito de cristales de urato monosódico (UMS) y la consiguiente inflamación de las zonas articulares, periarticulares y subcutáneas. Las manifestaciones clínicas asociadas son los episodios recurrentes de artritis aguda, artropatías crónicas, tofos (acumulaciones de cristales de UMS) y nefropatías (nefrolitiasis por ácido úrico o nefropatía crónica).^{1,2} Clásicamente se diferencian tres fases de la gota que se pueden superponer: los ataques agudos de artritis gotosa, provocados por la acumulación de cristales de UMS y la consiguiente respuesta inflamatoria. Después se presenta el llamado período intercrítico, una fase asintomática entre los diferentes ataques agudos y que suele disminuir con el progreso de la enfermedad. Finalmente, se puede presentar la gota crónica, donde los síntomas se mantienen durante los períodos intercríticos, la inflamación puede llegar a ser persistente y los pacientes pueden desarrollar tofos.³

La prevalencia de la gota aumenta con la edad y en los países de nuestro entorno se estima un valor medio de un 1-2%^{1,3,4} sien-

do la incidencia de aproximadamente de 1-2 casos por 1.000 personas/año.^{1,3,5}

A pesar de que el origen de la gota no está claro, hay varios factores de riesgo asociados con su desarrollo (sexo masculino, edad, consumo de alcohol, medicamentos concomitantes y otros comorbilidades), pero los dos factores principales que predisponen a la gota son la hiperuricemia crónica y las características locales del tejido.³

La hiperuricemia se define como una concentración de ácido úrico (CAU) sérico superior al umbral de saturación fisiológico, 6,8 mg/dl, que en la práctica clínica se considera a partir de 7,0 mg/dl. Es un factor necesario, pero no suficiente para el desarrollo de la enfermedad, puesto que la mayoría de pacientes con hiperuricemia no desarrollan gota. La prevalencia de la hiperuricemia se encuentra alrededor del 10%, y solo aproximadamente el 10% de los pacientes hiperuricémicos desarrollan gota, el resto de casos se consideran hiperuricemia asintomática.³ Varios estudios epidemiológicos relacionan la hiperuricemia con un aumento de eventos cardiovasculares (CV) y la gota con un aumento de la mortalidad, especialmente CV.⁶⁻¹¹

La carga de la enfermedad es importante, tanto en términos sociales como económicos, ya que afecta negativamente a la calidad de vida y la productividad laboral, sobre todo en pacientes refractarios al tratamiento hipouricemiante, dado que en el transcurso de la enfermedad la frecuencia de los episodios de artritis y el número de articulaciones afectadas suele aumentar.^{1, 4, 11, 12} Las comorbilidades son frecuentes en los pacientes con gota, especialmente las renales. Estos trastornos están relacionados con la misma patogenia de la enfermedad: hiperuricemia en relación con el síndrome metabólico, disminución de la excreción renal de ácido úrico por presencia de enfermedad renal crónica y/o uso de diuréticos.¹³ Además, estudios prospectivos han demostrado que la gota se asocia a un incremento de infarto de miocardio y de la mortalidad total fundamentalmente como consecuencia de la mortalidad CV.¹⁴

Recomendaciones generales y educación sanitaria sobre la gota

La última guía publicada por la *European League Against Rheumatism* (EULAR) sobre las recomendaciones para el manejo de la gota resalta la importancia de la educación sanitaria. En este sentido, es importante abordar los beneficios y riesgos del tratamiento, el cambio en el estilo de vida, las comorbilidades asociadas, los principios del manejo de los ataques agudos de gota, la eliminación de los cristales de urato y la terapia de disminución del urato a lo largo de la vida.¹⁵

Se ha observado una asociación entre los factores dietéticos y el desarrollo de la gota, pero la evidencia proviene únicamente de estudios observacionales y no se dispone de ensayos clínicos que avalen o refuten el uso de las modificaciones en el estilo de vida para mejorar los resultados en pacientes con gota crónica.¹⁶ A pesar de que la evidencia es limitada, una disminución del peso se ha asociado con pequeñas reducciones en las concentraciones de urato.^{17,18} Actualmente, las guías de práctica clínica consideran que se debe ofrecer a los pacientes recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida centradas en la actividad física, el control del peso y en una dieta equilibrada con el objetivo de reducir el riesgo CV y otras comorbilidades relacionadas.^{4, 15} En relación con la dieta, se recomienda evitar el alcohol (especialmente la cerveza y los licores de alta graduación), las bebidas azucaradas, las comidas copiosas y la ingesta de grandes cantidades de carne y marisco.¹⁵

Tratamiento de un ataque agudo de gota

Cuando un paciente presenta un ataque agudo de gota, se ha de iniciar el tratamiento del dolor y la inflamación lo antes posible.^{15, 19} Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la colchicina son los fármacos de primera elección y en los casos de pacientes que no responden o no toleran estos fármacos se recomienda el uso de corticoesteroides sistémicos.^{15, 19} La selección de uno u otro tratamiento ha de tener en cuenta las comorbilidades, los fármacos concomitantes, la función renal y las preferencias del paciente.²⁰

A pesar de que no se dispone de ensayos clínicos de calidad, las guías recomiendan el uso de los **AINE** como primera línea de tratamiento.^{4, 15, 19-22} Estas recomendaciones se basan ampliamente en datos observacionales, opiniones de expertos y el uso en otras condiciones inflamatorias. En relación con el control del dolor, hay alguna evidencia que tanto los AINE como los

glucocorticoides sistémicos son igualmente beneficiosos.²⁰ No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los diferentes AINE^{19, 20} y se recomienda utilizarlos a dosis plenas tan pronto como aparezcan los síntomas y mantenerlos hasta que el ataque de gota resuelva.²¹ Sin embargo, hay que tener en cuenta que los AINE no serían adecuados para pacientes con comorbilidades: función renal reducida, insuficiencia cardíaca, enfermedad CV o historia de perforación gastrointestinal, úlceras o sangrados.²⁰

La **colchicina** es uno de los tratamientos clásicos para el ataque agudo de gota.²¹ Se ha observado que en comparación con placebo, dosis bajas de colchicina tienen una eficacia similar a las dosis altas, pero con menos efectos adversos gastrointestinales asociados.¹⁷ En este sentido, las guías y revisiones actuales recomiendan el uso con dosis bajas.^{4, 15, 19, 23} Se trata de un medicamento de estrecho margen terapéutico y en casos de sobredosis es un principio activo extremadamente tóxico.²¹ De hecho, como consecuencia de diferentes casos de sobredosis graves por errores de medicación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió en el año 2010 una nota informativa con unas recomendaciones de uso de este fármaco.²⁴ La pauta actual recomendada es de una dosis de carga de 1 mg y pasada una hora se administra 0,5 mg de colchicina.¹⁵ No se debe administrar más de 2 mg en 24 h y la duración del tratamiento es de un máximo de 4 días sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.^{21, 24} Adicionalmente, antes de prescribir hay que valorar la función renal del paciente, ya que en casos de insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 mL/min) hay que ajustar la dosis y en casos de insuficiencia renal grave (CICr < 30 mL/min) está contraindicado su uso. Por otro lado, se desaconseja el uso concomitante de colchicina con antibióticos macrólidos, antifúngicos de imidazol, antivirales inhibidores de proteasas, diltiazem, ciclosporina, verapamilo, el zumo de pomelo y otros cítricos amargos.²⁴

En cuanto a los **corticoesteroides**, una revisión Cochrane no observó diferencias clínicamente relevantes entre corticoesteroides sistémicos y los fármacos comparadores (diclofenaco o indometacina). Tampoco se observaron efectos adversos graves durante su utilización a corto plazo.²⁵

En pacientes que no toleran los AINE o la colchicina, como por ejemplo en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave, una pauta corta de 3-5 días de corticoesteroides orales (30-35 mg/día de prednisona) se considera de elección.^{4, 15, 19, 21}

Los glucocorticoides intraarticulares se consideran también una alternativa válida a pesar de que habitualmente se limita su uso en pacientes con una o dos articulaciones afectadas y que su uso no es siempre factible.²¹ En pacientes en que la monoterapia es insuficiente para el manejo de un ataque agudo de gota se puede utilizar un AINE en combinación con corticoesteroides intraarticulares, con corticoesteroides orales o con colchicina.²⁰

El inhibidor de la interleucina-1, **canakinumab**, tiene autorizado el tratamiento sintomático en pacientes adultos con ataques frecuentes de gota (mínimo 3 ataques en los 12 meses anteriores) en los cuales está contraindicado un tratamiento con AINE y colchicina, no se toleran o no responden adecuadamente, y en los cuales no son adecuadas las series repetidas de corticoides.²⁶ Hay que tener en cuenta que este fármaco presenta una eficacia modesta, se ha asociado a efectos adversos graves como por ejemplo infecciones, neutropenia y trombocitopenia y su coste es elevado.²⁷

Tratamiento de la hiperuricemia

El tratamiento hipouricemiente tiene dos objetivos principales: prevenir o revertir el depósito de UMS y evitar la recurrencia de los ataques. El tratamiento se puede clasificar en tres grupos: no farmacológico, farmacológico y quirúrgico. Existe evidencia de que el cumplimiento del tratamiento no farmacológico mejora el pronóstico de la enfermedad y, por lo tanto, se tiene que continuar durante todo el curso de la patología ya que tiene la misma relevancia que el tratamiento farmacológico.^{1,28} El tratamiento se tiene que individualizar y se basa en educación terapéutica, modificación de las causas reversibles de hiperuricemia (dieta, sobrepeso, ingesta de alcohol, medicación concomitante, hidratación, etc.) y en el control de las comorbilidades (hipertensión arterial [HTA], insuficiencia renal crónica [MRC], enfermedad CV, etc.).^{1,2} La cirugía, fundamentalmente la extracción de los tofos, se utiliza en pacientes muy complejos, con dolor intratable o complicaciones relevantes debidas a los tofos (infecciones, compresión de los nervios, deformidad de la articulación, etc.), y habitualmente se utiliza como última línea de tratamiento cuando se han agotado el resto de alternativas. Varios estudios prospectivos y retrospectivos han relacionado la terapia hipouricemiente con una menor incidencia de ataques de gota y una menor progresión radiológica, además de demostrar, en uricemias menores, mayor velocidad de disminución de los tofos.²⁹⁻³⁴

No hay consenso sobre cuando se ha de iniciar el tratamiento farmacológico hipouricemiente y, en general, se recomienda discutir el balance beneficio-riesgo del inicio en los pacientes con gota. Según las diferentes guías, el tratamiento tiene especial indicación en los pacientes con ataques recurrentes (≥ 2 ataques/año), con presencia de tofos, tasa de filtrado glomerular $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min}$ o urolitiasis y, en menor grado, en pacientes tratados con diuréticos, pacientes jóvenes, con uricemias muy elevadas ($> 8 \text{ mg/dl}$) y con comorbilidades. El objetivo terapéutico con más consenso es lograr uricemias $< 6 \text{ mg/dl}$, a pesar de que se pueden recomendar niveles más bajos por disminuir la carga de cristales de UMS más rápidamente, sobre todo en la gota grave.^{1, 2, 28, 30, 34, 35}

Selección del tratamiento farmacológico

Hay dos tipos de hipouricemiantes disponibles según su mecanismo de acción: los inhibidores de la xantina oxidasa (IXO, alopurinol y febuxostat) y los uricosúricos (benzbromarona y lesinurad). Los IXO disminuyen la producción de ácido úrico y están recomendados como primera línea de tratamiento. El fármaco de elección continúa siendo el alopurinol, debido a su perfil de eficacia y seguridad, y a una gran experiencia de uso. Para la selección del tratamiento, es de especial interés el estudio reciente CARES,³⁶ un estudio pedido por la agencia reguladora americana (FDA) después de detectar un posible aumento de riesgo de acontecimientos cardiovasculares con febuxostat en comparación con el alopurinol. Se incluyeron más de 6.000 pacientes aleatorizados a recibir alopurinol o febuxostat con el objetivo de demostrar la no inferioridad cardiovascular de febuxostat. En este estudio se cumplió el criterio de no inferioridad de la variable principal (acontecimientos CV mayores), pero la mortalidad por cualquier causa y la CV fue superior en el grupo de febuxostat. No se puede inferir si es por una reacción deletérea del febuxostat o un efecto protector del alopurinol, que ya se postuló en diferentes estudios observacionales.³⁷⁻³⁹

El estudio CARES motivó una alerta de seguridad de la FDA. En general, el febuxostat se considera una alternativa cuando el alopurinol está contraindicado o no se toleran las dosis necesarias para lograr el objetivo terapéutico.^{4,15}

Está descrito que aproximadamente el 40-80% de los pacientes no logran el objetivo de uricemia con un IXO en monoterapia.⁴⁰ El estudio transversal GEMA-2,⁴¹ realizado en unidades de reumatología españolas, reportó que aproximadamente un tercio de los pacientes con gota tratados con una monoterapia tenían uricemias fuera del objetivo terapéutico.

Un aspecto clave de la monoterapia es la optimización de la dosis del IXO. En la práctica clínica, en Cataluña³, en el periodo Noviembre 2016-Octubre 2017, 142.951 pacientes recibieron un hipouricemiente con cargo al CatSalut. Aproximadamente el 95% de ellos estuvieron tratados con alopurinol, menos del 5% con febuxostat y solo 173 pacientes fueron tratados con benzbromarona. Según datos del Institut Català de la Salut en un año, el 65% de los pacientes tratados con un IXO y con datos analíticos no tuvieron los niveles de ácido úrico controlado ($\text{CAU} > 6 \text{ mg/ml}$). Respecto al alopurinol, solo un porcentaje mínimo recibió una dosis basal $> 300 \text{ mg}$. Por fármaco, no lograron las uricemias objetivo un 53% de los tratados con febuxostat y el 47,3% de los pacientes, a pesar de tener una dosis de alopurinol $\geq 300 \text{ mg}$.

La no intensificación del alopurinol es frecuente en la práctica clínica en nuestro entorno y en otros países similares al nuestro^{42,43} debido a la toxicidad del alopurinol, principalmente a nivel gastrointestinal y las reacciones de hipersensibilidad. En la mayoría de los casos la toxicidad se limita a cuadros de erupciones cutáneas leves y reversibles (0,8%-2%) y solo en un 0,4% de los casos puede aparecer el síndrome de hipersensibilidad al alopurinol que se acompaña de una elevada mortalidad (25%).¹

Un ensayo clínico⁴⁴, diseñado con el objetivo de titular la dosis del alopurinol hasta niveles objetivo de uricemia, mostró que pocos pacientes (20,2%) consiguieron dosis superiores a 300 mg y que, aún así, en el control de uricemia hubo muchos pacientes con mal control. Se concluye que la estrategia de titulación de dosis es segura y efectiva, que dosis altas son más eficaces, pero que todo y la titulación hay un porcentaje relevante de pacientes que no consiguen el objetivo de uricemia.

Como conclusión, antes de añadir al alopurinol otro fármaco o sustituir este, es muy importante una correcta titulación de la dosis (p. ej. dosis de inicio de 100 mg/día e incrementos de 100 mg cada 2-4 semanas hasta lograr el objetivo).¹⁵

Pacientes que no responden a los IXO

En estos casos, las guías clínicas recomiendan asociar un uricosúrico al IXO escogido. Hay evidencia de que la biterapia es más eficaz que la monoterapia, y la adición es racional puesto que se complementan dos mecanismos de acción, el IXO disminuye la producción de úrico y el uricosúrico aumenta su eliminación. Entre los uricosúricos disponibles se encuentran la benzbromarona y el lesinurad.

La **benzbromarona** es un inhibidor del URATO1 que disminuye la reabsorción renal del ácido úrico. Solo está indicada como monoterapia cuando no se tolera el alopurinol en determinadas condiciones (gota grave con necesidad imprescindible de hipouricemiantes, hiperuricemia con insuficiencia renal crónica

o trasplante renal [con ClCr > 20 ml/min]) y bajo condiciones restringidas de dispensación, porque se han detectado reacciones hepáticas graves.⁴⁰

Recientemente se ha autorizado lesinurad, un nuevo uricosúrico indicado como terapia adyuvante a un IXO para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota que no logran el objetivo terapéutico en monoterapia. Inhibe la recaudación del ácido úrico en antagonizar el URATO1 y, por lo tanto, disminuye la uricemia.⁴⁰ Solo está aprobado en combinación con un IXO optimizado (300 mg, o 200 mg en pacientes con ClCr = 30-59 ml/min) y con financiamiento restringido a pacientes con una afección sintomática relevante que no responden al alopurinol o febuxostat en dosis máximas toleradas, y se restringe el uso combinado con febuxostat únicamente cuando se haya utilizado previamente en combinación con alopurinol o cuando este esté contraindicado.

El Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut consideró candidatos a recibir este fármaco en el ámbito del SISCAT (sistema sanitario integral de utilización pública de Cataluña) los pacientes adultos con gota en los cuales es imprescindible el control de la uricemia, cuando no se han logrado las uricemias objetivo con el alopurinol optimizado (≥ 300 mg o ≥ 200 mg en insuficiencia renal leve-moderada) y no se tolera el febuxostat o este está contraindicado.

Profilaxis del ataque agudo

Paradójicamente, la instauración de un hipouricemiante o la modificación de su dosis puede desencadenar ataques agudos de gota, con un riesgo especialmente alto si el descenso de uricemia es muy brusco, se postula que probablemente como consecuencia de la remodelación de los depósitos de cristales de urato durante la redisolución. Así, se recomienda prescribir profilaxis antiinflamatoria cuando se inicia el hipouricemiante, empezar el hipouricemiante con dosis bajas y escalar la dosis gradualmente hasta llegar al objetivo terapéutico.^{34,45}

La mayoría de guías recomiendan colchicina como profilaxis de elección y, como alternativa, los AINE a dosis bajas, siempre que no se presenten contraindicaciones como enfermedad renal crónica o la insuficiencia cardíaca, comorbilidades relativamente frecuentes en la población con gota. No hay datos de la posible utilidad de los glucocorticoides, por lo que no se recomiendan. A pesar de que no hay consenso en la duración de esta profilaxis, de acuerdo con los estudios disponibles, se recomienda mantenerla aproximadamente 5-6 meses y reevaluarla posteriormente.^{1, 15, 28, 35}

Preguntas más frecuentes

¿Se tiene que tratar la hiperuricemia asintomática?

La determinación plasmática de ácido úrico está muy extendida ya que se asume que, aparte de ser un factor de riesgo del desarrollo de la gota, la hiperuricemia se relaciona con diferentes alteraciones metabólicas, a pesar de que los estudios indican que la utilidad clínica de tratar la hiperuricemia asintomática es escasa. La evidencia disponible muestra que para la mayoría de los pacientes con hiperuricemia asintomática el tratamiento con

alopurinol no está justificado porque el balance beneficio-riesgo no es favorable excepto en situaciones muy concretas, como por ejemplo en los casos en los cuales las concentraciones de ácido úrico son extremadamente elevadas.⁴⁶

Por otro lado, hay que recordar que aunque la insuficiencia renal crónica está asociada a la hiperuricemia, no se dispone de evidencia suficiente que permita recomendar el uso de hipouricemiantes en pacientes asintomáticos con el objetivo específico de retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica.⁴⁷

¿Es el alopurinol un tratamiento para toda la vida?

En principio el tratamiento hipouricemiante es un tratamiento crónico para los pacientes que han tenido un ataque de gota y las concentraciones de ácido úrico continúan siendo elevadas; sin embargo, hay determinadas situaciones clínicas en las cuales se podría valorar la retirada de alopurinol. Por ejemplo, en el supuesto de que el ataque de gota haya sido claramente provocado por factores precipitantes actualmente resueltos como por ejemplo una insuficiencia renal aguda, la utilización de diuréticos o el consumo de alcohol.

En cualquier caso, para valorar la retirada se han de tener en cuenta una serie de aspectos:⁴⁸

- La presencia de factores que hayan podido contribuir al ataque de gota
- Tiempo sin ataques agudos de gota
- Concentraciones de ácido úrico
- Dosis de alopurinol

En aquellos casos con largos periodos sin ataques agudos de gota y cuando las concentraciones de ácido úrico se encuentren dentro de la normalidad, la retirada de una dosis baja (≤ 100 mg) podría ser razonable, ya que en principio no se espera un incremento de las concentraciones de ácido úrico superiores al 50%.

A pesar de esto, hay que recordar que se recomienda mantener indefinidamente alopurinol en las situaciones siguientes:

- Ataques recurrentes de gota
- Presencia de tofos
- Evidencia de nefrolitiasis
- Comorbilidades como enfermedad renal crónica grave o una insuficiencia mieloproliferativa

¿Puede ser un medicamento la causa de la hiperuricemia?

Sí, en los pacientes con hiperuricemia es frecuente encontrar comorbilidades asociadas que requieren tratamiento farmacológico y es posible que alguno de estos medicamentos puedan inducir hiperuricemia.⁴⁹ Se ha de tener precaución para evitar una cascada terapéutica que se define como aquellas situaciones en las cuales se prescribe un nuevo fármaco para tratar signos o síntomas que han estado en realidad provocados por el efecto adverso de un medicamento, pero que no están reconocidos como tales y que erróneamente se interpreta como un nuevo trastorno.

Tabla. Relación de medicamentos que frecuentemente pueden inducir hiperuricemia. Adaptada de Salem et al.⁴⁹

Medicamento o grupo terapéutico	Posible mecanismo de acción
Medicamentos tuberculoestáticos	Incremento de la reabsorción renal de ácido úrico Disminución de la secreción renal de ácido úrico Reducción de la fracción de excreción de ácido úrico
Aspirina (dosis bajas)	Incremento de la reabsorción renal de ácido úrico Disminución de la secreción renal de ácido úrico
Diuréticos	Incremento de la reabsorción renal de ácido úrico Reducción del volumen
Quimioterapia citóxica	Disrupción masiva de las células tumorales
Inmunosupresores	Incremento de la reabsorción renal de ácido úrico Disminución de la filtración glomerular Reducción de la excreción renal de urato
Testosterona	Incremento de la reabsorción renal de ácido úrico
Acitretina	Incremento de la producción de ácido úrico
Didanosina + ritonavir	Desconocido
Filgrastim	Incremento de tasa de recambio celular
L-Dopa	Disminución de la excreción renal de ácido úrico
Omeprazol	Desconocido
PEG interferón + ribavirina	Desconocido
Sildenafil	Desconocido
Teriparatida	Incremento de las concentraciones de hormona paratiroidal
Ticagrelor	Incremento de la síntesis de ácido úrico Disminución de la secreción renal de ácido úrico
Topiramato	Inhibición de las enzimas de anhidrasa carbónica

Los diuréticos, especialmente las tiazidas y los diuréticos de nansa, son los medicamentos que clásicamente se han relacionado con la hiperuricemia, sin embargo, hay otras que también se han asociado con incremento de las concentraciones de ácido úrico (véase la tabla).^{35, 49}

Los estudios muestran que 2 de cada 3 pacientes con hiperuricemia inducida por medicamentos permanecerán asintomáticos.⁴⁹ No se dispone de guías de práctica clínica para la prevención de la hiperuricemia inducida por medicamentos. Sin

embargo, para los pacientes en tratamiento con estos medicamentos se recomienda:

- Mantenimiento de una correcta hidratación
- Monitorización periódica de las concentraciones de ácido Úrico
- Monitorización de los síntomas que preceden a un ataque de gota

Puntos clave

- Hay que ofrecer a los pacientes recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida centrados en la actividad física, el control de peso y en una dieta equilibrada con el objetivo de reducir el riesgo CV y otras comorbilidades relacionadas.
- Cuando un paciente presenta un ataque agudo de gota, se ha de iniciar el tratamiento del dolor y la inflamación lo antes posible con AINE o colchicina, que se consideran los fármacos de primera elección.
- El objetivo terapéutico con más consenso es lograr uricemias < 6 mg/dl, a pesar de que se pueden recomendar niveles más bajos para disminuir la carga de cristales de urato más rápidamente, sobretodo en la gota grave.
- El fármaco de elección continúa siendo el alopurinol, debido a su perfil de eficacia, seguridad y a una gran experiencia de uso. Antes de añadir otro fármaco o sustituir este, es muy importante una correcta titulación de la dosis del alopurinol.
- La evidencia disponible muestra que para la mayoría de los pacientes con hiperuricemia asintomática, el tratamiento con alopurinol no está justificado ya que el balance beneficio-riesgo no es favorable.
- Los diuréticos, pero también otros medicamentos, se han asociado al desarrollo hiperuricemia. Hay que revisar la medicación concomitante del paciente y valorar alternativas para evitar una cascada terapéutica

Bibliografía

1. Sociedad Española de Reumatología (SER). Guía de práctica clínica para el manejo de la gota. 2013 [Internet]. [consultado: 27 Febrero 2019]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/GPCGo-ta13.pdf>
2. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431–46.
3. Lesinura per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb gota. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. *CatSalut*. 2018 [Internet]. Barcelona. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/lesinu-rad-hiperuricemia/informe-tecnic-CAMAPCE-lesinurad-hiperuricemia.pdf
4. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H, et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology*. 2017 Jul 1;56(7):e1–20.
5. Cea Soriano L, Rothenbacher D, Choi HK, García Rodríguez LA. Contemporary epidemiology of gout in the UK general population. *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 3;13(2):R39.
6. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: A preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum*. 2008 Feb;58(2):623–30.
7. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kiernan TJ, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013 Jul;106(7):647–58.
8. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007 Aug 21;116(8):894–900.
9. Kuo C-F, See L-C, Luo S-F, Ko Y-S, Lin Y-S, Hwang J-S, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jan;49(1):141–6.
10. Cohen SD, Kimmel PL, Neff R, Agodoa L, Abbott KC. Association of incident gout and mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov 8;19(11):2204–10.
11. Kim SY, De Vera MA, Choi HK. Gout and mortality. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May;34(5):515–9.
12. Chandratte P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. Health-related quality of life in gout: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11):2031–40.
13. Sivera F, Andrés M, Quilis N. Diagnóstico y tratamiento de la gota. *Med Clin (Barc)*. 2017 Mar 22;148(6):271–6.
14. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039–52.
15. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29–42.
16. Moi JH, Sriranganathan MK, Edwards CJ, Buchbinder R. Lifestyle interventions for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;5(5):CD010039.
17. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BJ, Ramokgadi J. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jul;59(7):539–43.
18. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Rheumatology*. 2010 Dec 1;49(12):2391–9.
19. Qaseem A, Harris RP, Forciea MA, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Jan 3;166(1):58.
20. An update on the management of gout. *Drug Ther Bull*. 2018 Jan 11;56(1):9–12.
21. Anónimo. Gota, ¿Una vieja conocida? *INFAC*. 2012;20(6).
22. van Durme CPMG, Wechalekar MD, Buchbinder R, Schlesinger N, van der Heijde D, Landewé RBM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Sep 16;9(9):CD010120.
23. Treatment of gout flares - UpToDate [Internet]. [consulta: 5 noviembre 2018]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares?sectionName=Safety of colchicine&topicRef=15800&anc_hor=H351173490&source=see_link&H351173490](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares?sectionName=Safety%20of%20colchicine&topicRef=15800&anc_hor=H351173490&source=see_link&H351173490)
24. Nota informativa sobre colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación [Internet]. [consultado: 5 Noviembre 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/usoHumano/seguridad/2010/NL_2010-11_colchicina.htm
25. Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, Janssen M, Van de Lisdonk EH. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 23;(2):CD005521.
26. Ficha técnica ilaris 150 mg/ml solución inyectable. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. [consultado: 5 Marzo 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/109564004/FT_109564004.html
27. Canakinumab for gout attacks. *Too risky*. *Prescrire Int*. 2014 Jul;23(151):178.
28. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, 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 for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006 Oct 28;65(10):1312–24.
29. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum*. 2002 Aug 15;47(4):356–60.
30. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004 Jun 15;51(3):321–5.
31. Pascual E, Sivera F. Time required for disappearance of urate crystals from synovial fluid after successful hypouricaemic treatment relates to the duration of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug 12;66(8):1056–8.
32. McCarthy GM, Barthelemy CR, Veum JA, Wortmann RL. Influence of antihyperuricemic therapy on the clinical and radiographic progression of gout. *Arthritis Rheum*. 1991 Dec;34(12):1489–94.
33. Dalbeth N, Doyle AJ, McQueen FM, Sundry J, Baraf HSB. Exploratory study of radiographic change in patients with tophaceous gout treated with intensive urate-lowering therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):82–5.
34. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447–61.
35. Prevention of recurrent gout: Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi. *UpToDate* [Internet]. [consultado: 25 Julio 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
36. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200–10.
37. Larsen KS, Pottgård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am J Med*. 2016 Mar;129(3):299–306.e2.
38. Singh JA, Ramachandran R, Yu S, Curtis JR. Allopurinol use and the risk of acute cardiovascular events in patients with gout and diabetes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Dec 14;17(1):76.
39. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou X-H, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricemic patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul 1;48(7):804–6.
40. EPAR Zurampic. European Medicines Agency. 2017 [Internet]. [consultado: 27 Febrero 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/zurampic-epar-public-assessment-report_en.pdf
41. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M, et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther*. 2018 Jun 4;5(1):243–53.
42. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jul 1;56(7):1144–53.
43. Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJG, Pascual E, de Miguel E, Ureña I, et al. An audit of the variability of diagnosis and management of gout in the rheumatology setting: the gout evaluation and management study. *J Clin Rheumatol*. 2011 Oct;17(7):349–55.
44. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, Dalbeth N, Storgard C, Cravets M, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):174–83.
45. Feng X, Li Y, Gao W. Prophylaxis on gout flares after the initiation of urate-lowering therapy: a retrospective research. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21460–5.
46. Tractament de la hiperuricèmia asimptomàtica. *Essencial*. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2016 [Internet]. [consultado: 13 Marzo 2019]. Disponible en: http://essencial.salut.gencat.cat/ca/details/Article/Hiperuricemia_asimptomatica_Essencial_set2016
47. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica. Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut. [Internet]. Disponible en: http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveïdors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Malaltia_renal/MALATIA-RENAL-CRO-NICA_Definitiva.pdf
48. A guide to deprescribing allopurinol. *Deprescribing guides*. Primary Health Tasmania. 2016 [Internet]. [consulta: 13 març 2019]. Disponible a: <https://www.primaryhealthtas.com.au/wp-content/uploads/2018/09/A-Guide-to-Deprescribing-Allopurinol.pdf>
49. Ben Salem C, Slim R, Fathallah N, Hmouda H. Drug-induced hyperuricaemia and gout. *Rheumatology*. 2016 Aug 7;56(5):kew293.

Fecha de redacción: **Febrero 2019**

En el próximo número: **Tratamiento farmacológico del dolor neuropático: actualización y controversias**
Boletín de Información Terapéutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Dirección: Marta Chandre

Subdirección: Joaquín Delgado

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrides, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emilia Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Ester Saperas

Soporte técnico: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca/>

