

ARTÍCULO DE REVISIÓN**TRATAMIENTO DE LAS HIPERURICEMIAS***TREATMENT OF HYPERURICEMIAS*Paula Iscoff¹, Carolina Paradiso², Guillermo A. De Marziani³, Alicia Ester Elbert³

1) Hospital Interzonal General de Agudos Presidente Perón, Buenos Aires, Argentina

2) Fresenius Medical Care, Buenos Aires, Argentina

3) Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (2): 104-14

RESUMEN

El manejo de la hiperuricemia (HU) asintomática y los trastornos asociados al ácido úrico (AU) difieren de acuerdo al contexto clínico del paciente y/o al estadio de la enfermedad renal (ER). Existe una asociación entre los niveles de AU y la hipertensión arterial (HTA),⁽¹⁾ la edad, la enfermedad cardiovascular (ECV) y ER.⁽²⁾ La causalidad de esta relación es aún hoy un tema controversial,⁽³⁾ así como el rol del AU en la iniciación, progresión y desarrollo de la ER⁽⁴⁻⁵⁾ y en el trasplante.⁽⁶⁾

Las modalidades farmacológicas empleadas en el tratamiento de las alteraciones del AU pueden clasificarse según su efecto antiinflamatorio en el ataque agudo, profiláctico para evitar recurrencia o considerar las drogas hipouricemiantes para prevenir o revertir las complicaciones generadas por depósitos de cristales de urato en articulaciones (artropatía gotosa), tracto urinario (litiasis, nefritis tubulointersticial) y tejidos (tofos).

Es vital que los valores plasmáticos de uratos sean mantenidos por debajo de 6.8 mg/dl, un nivel por encima del cual podría precipitar; niveles bajos se relacionan a mejor evolución en pacientes con gota, incluyendo menores ataques, mayor rapidez en reducción del tamaño de los tofos y desaparición de cristales de urato monosódico en líquido sinovial.⁽⁷⁾

PALABRAS CLAVES: hiperuricemia; ácido úrico; terapéutica; quimioterapia; farmacoterapia

ABSTRACT

Asymptomatic hyperuricemia (AH) and other disorders associated with uric acid (UA) are treated differently according to the patient's clinical state and to the stage of renal disease (RD). There is a relation between UA level, high blood pressure (HBP), age, cardiovascular disease (CVD) and RD. The causation of this relation is still controversial, as well as the role of UA in the onset, progression and development of RD and transplantation. The different drugs used for UA disorders therapy may be classified according to their anti-inflammatory effect in an acute episode; their prophylaxis to avoid recurrence, and their action to prevent or reverse complications caused by urate crystal depositions in the joints (gouty arthritis), in the urinary tract (lithiasis, tubulointerstitial nephritis) and in the tissues (tophi). It is vital to keep plasma urate levels below 6.8 mg/dL; lower concentrations may be associated with better progress in gouty patients: fewer episodes, faster reduction of tophus size and absence of monosodium urate crystals in synovial fluid.

KEYWORDS: hyperuricemia; uric acid; therapeutic; drug therapy; pharmacotherapy

INTRODUCCIÓN

La definición de los niveles de AU con significación patológica son diferentes según los

estudios, lo que dificulta su interpretación.⁽⁸⁾ Las normas japonesas consideran valores significativos por encima de 7 mg/dl,⁽⁹⁾ las normas EULAR sugieren un valor mayor de 6.8 mg/dl⁽¹⁰⁾, niveles mayores de 6.8 o 7 mg/dl fueron considerados por American College of Rheumatology (ACP).⁽¹¹⁾ Las normas de este último, publicadas en 2017, sugieren mantener como recomendable un AU \leq 6.8 mg/dl o quizás mejor aún $<$ 6 mg/dl, considerando que la decisión acerca de iniciar el tratamiento de la gota debe ser individualizado, de acuerdo a las características de cada paciente, el balance del riesgo/ beneficio del tratamiento, destacando que no hay evidencia científica de cuando suspenderlo.⁽¹²⁾

El EULAR considera mantener AU sérico $<$ 6 mg/dl.⁽¹⁰⁾ Este objetivo terapéutico promovería la disolución de cristales y/o evitar su formación, disminuyendo las crisis agudas, el desarrollo de tofos y/o la artropatía gotosa crónica. Los beneficios de lograr este objetivo han sido confirmados por múltiples estudios, pero los pacientes con gota tofácea severa e incapacitante requieren quizás niveles menores como

se evidencia en trabajos con pegloticasa que alcanzaron niveles de 1-2 mg/dl, sin demostrar efectos adversos significativos,⁽¹³⁾ confrontando con algunos que aluden que esto podría ser perjudicial.

Las normas japonesas resaltan como principal objetivo del tratamiento lograr cambios en hábitos relacionados a la obesidad, HTA, dislipemia, intolerancia a la glucosa más allá del valor de AU y mantener niveles menores de 6 mg%, lográndose gradualmente en 3 a 6 meses.⁽⁹⁾ La British Society of Rheumatology (BSR) aboga por mantener el AU menor a 5 mg/dl.⁽¹⁴⁾

Se desconoce el nivel de AU para el desarrollo de riesgo cardiovascular, lo que determina que no existe evidencia suficiente que indique qué tratamiento realizar en las HU asintomáticas,⁽¹⁵⁾ sin saber si es costo/ efectivo.

En este contexto de cierta confusión nos proponemos actualizar las drogas que pueden ser utilizadas en las diferentes situaciones clínicas generadas por alteraciones en metabolismo del AU. Los agentes utilizados para la HU o gota,⁽¹⁶⁾ se detallan en la **Tabla 1**.

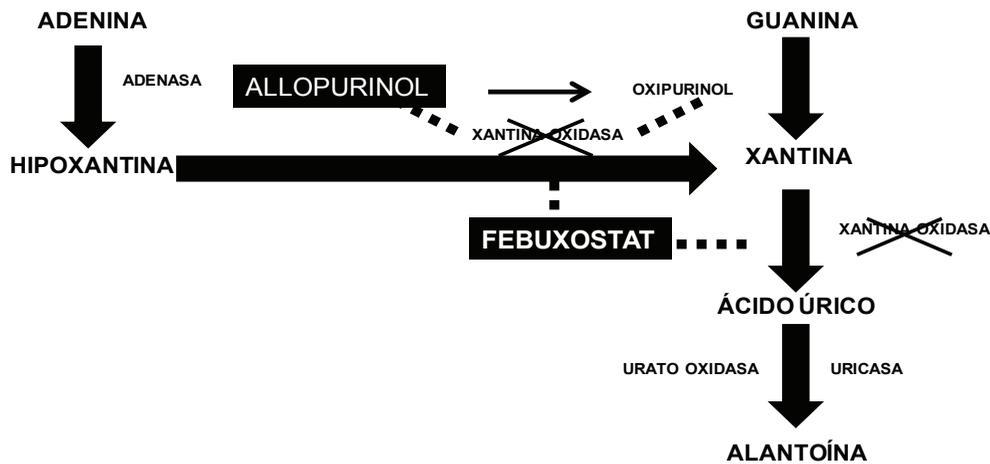
Tabla 1. Drogas para las alteraciones del ácido úrico

CONTEXTO	DROGAS		USO EN ENFERMEDAD CRÓNICA	USO EN DIÁLISIS
Tratamiento de la hiperuricemia	Úricosúricas Probenecid, Sulfipirazona benzbromarona		no efectivas con \square 50 ml/min/1.73m ²	no efectivas
	Inhibidores de la xantino oxidasa	allopurinol no selectivo	dosis optima incierta importante riesgo de hipersensibilidad	
		febuxostat selectivo	dosis optima incierta	
	Análogos de urato oxidasa	pegotocasa	no hay estudios en esta población	
rasburicasa				
Ataque agudo y profilaxis de los ataques	AINE		si es necesario usar con precaución	
	Colchicina		si es necesario usar utilizar con precaución por riesgo de neuromielopatía	evitar uso
	Corticoides		generalmente bien tolerado con uso seguro a largo tiempo	

1) Inhibidores de Xantino-Oxidasa

Se han desarrollado dos drogas dentro de

este grupo: allopurinol y febuxostat. Su mecanismo de acción se describe en la **Figura 1**.

Figura 1. Mecanismo de acción de allopurinol y febuxostat

Allopurinol⁽¹⁷⁾ Es la más utilizada para reducir las concentraciones séricas de uratos y por consiguiente prevenir la recurrencia de los episodios de los ataques de gota. Se desarrolló inicialmente como un inhibidor de la xantino-oxidasa para catalizar el metabolismo de la mercaptopurina y de esta forma potenciar su efecto citotóxico, posteriormente se descubrió su efecto sobre los niveles de uratos.

Es un análogo de hipoxantina y químicamente se lo reconoce como un ácido débil, su vida media es de 1-2 horas, rápidamente se convierte en un metabolito activo denominado oxipurinol (análogo de xantina), que es un ácido fuerte, cuya vida media es de 18-30 horas, encontrándose en un 30% ionizado en el plasma, lo que lo torna más liposoluble y con mayor capacidad para atravesar membranas por difusión pasiva. La principal vía de eliminación del oxipurinol es la urinaria, por lo que en ER puede acumularse a niveles tóxicos.⁽¹⁰⁾

El mecanismo básico de acción de allopurinol y su metabolito es la inhibición de la xantino-oxidasa (**Figura 1**), esto lleva a una disminución de los niveles plasmáticos de uratos y a una elevación de sus precursores, hipoxantina y xantina. La hipoxantina a través de sus metabolitos promueve la inhibición de la enzima amidofosforribosil transferasa en la síntesis de las purinas, de esta forma, el efecto primario sería el de disminuir la producción de uratos y en segunda instancia disminuir la síntesis de novo de purinas.

La inhibición de la xantino-oxidasa se produciría por dos mecanismos: inactivación pseudo irreversible del propio allopurinol y quizás el más importante, por efecto mediado por oxipurinol, en ausencia de allopurinol.

Las guías EULAR⁽¹⁰⁾ indican que es una droga

apropiada para la terapia hipouricemiente a largo plazo, aunque su eficacia clínica no ha sido evaluada en estudios randomizados y controlados contra placebo. La dosis inicial debería ser 100 mg/día y realizar incrementos de 100 mg cada 2 a 4 semanas. Los niveles AU comienzan a descender dentro de los dos primeros días del inicio del tratamiento y alcanzan estabilidad en una a dos semanas, por lo que se sugiere reevaluar luego de 2 a 3 semanas de tratamiento. La dosis más habitualmente utilizada es de 300 mg/día, máximo de 900 mg/día.

Limitaciones y efectos adversos. Con ER las dosis deberían ser ajustadas.⁽¹⁸⁾ Hande y col.⁽¹⁹⁾ reportaron que la mayoría de los pacientes que presentaron síndrome de hipersensibilidad a allopurinol en su casuística y en la literatura mundial, tenían ER preexistente. Esta observación llevó al desarrollo de guías para ajuste de dosis según aclaramiento de creatinina (**Tabla 2**).

Tabla 2. Guía de dosis de allopurinol según aclaramiento de creatinina⁽¹⁸⁾

Aclaramiento de creatinina	Dosis Allopurinol
0	100 mg cada 3 días
10	100 mg cada 2 días
20	100
40	150
60	200
80	250
100	300
120	350
140	400

Varios estudios han encontrado que las dosis bajas recomendadas de allopurinol, no reducen los valores de AU a los niveles deseados, por lo que sería necesario incrementarlas, aumentando el riesgo de efectos adversos.⁽²⁰⁾ Según las guías EULAR y Dalbeth y col.⁽¹⁸⁾ la dosis conveniente para iniciar tratamiento en pacientes con insuficiencia renal (IR) son de 50-100 mg/día. Luego incrementar hasta obtener AU sérico menor de 6 mg/dl. En los pacientes en hemodiálisis que presentan antecedentes de gota el tratamiento farmacológico debe realizarse con las siguientes pautas, debería iniciarse con 100 mg en días alternos, post diálisis, luego incrementarse hasta 300 mg de acuerdo a respuesta. Las reacciones adversas a la droga en general son poco comunes y la mayoría son leves. Las más frecuentes son rash cutáneo, intolerancia digestiva (diarrea), cefalea, fiebre, alteraciones de transaminasas y trombocitopenia. La lesión dermatológica por hipersensibilidad puede ser severa, la ACR sugiere realizar antes de iniciar su indicación la detección del alelo de HLA-B*58:01 por PCR que permite conocer el riesgo del paciente.⁽²¹⁾

Presenta interacciones con otras drogas como incremento de los efectos inmunosupresores y citotóxicos del 6-mercaptopurina y la azatioprina, ambos metabolizados en parte por la xantinoxidasa. Si no se pudiera optar por tratamiento alternativos se debería reducir dosis de azatioprina (al menos un 50%) y monitorear el recuento de glóbulos blancos.⁽²²⁾ Con la utilización de agentes alquilantes como la ciclofosfamida, se ha reportado aplasia medular.⁽²³⁾ El incremento del riesgo de rash se observa cuando se asocia a ampicilina.⁽²⁴⁾

Febuxostat. Esta droga fue aprobada en 2009, luego de más de 40 años de uso de allopurinol como único inhibidor de xantinoxidasa;⁽²⁵⁾ en la actualidad continúa como droga de segunda línea debido a su alto costo. Su estructura química no se asemeja a una pirimida o purina, lo que permite que su efecto terapéutico se obtenga a través de la inhibición selectiva de la xantinoxidasa, sin inhibir a otras enzimas del metabolismo purínico⁽²⁶⁾ (**Figura 1**).

A diferencia de allopurinol que se convierte en oxipurinol y se une débilmente a la enzima xantinoxidasa oxidada, el febuxostat inhibe a las formas reducidas y oxidadas, lo que permite que no sea desplazado durante la reoxidación de

la enzima.⁽²⁷⁾ Es metabolizado a nivel hepático y la eliminación renal en forma no modificada es sólo del 1-6%, lo que permite que se pueda utilizar con mayor seguridad en pacientes con ER.⁽²⁸⁾

La droga se encuentra disponible en tabletas de 40 y 80 mg, se recomienda que se inicie con una dosis de 40 mg/día por vía oral, con o alejado de las comidas. Si los niveles séricos de AU no alcanzan el objetivo, a las dos semanas la dosis puede ser incrementada a 80 mg/día. La dosis de 120 mg/día, si bien se ha utilizado en estudios clínicos, no ha sido autorizada en la práctica clínica.

Limitaciones y efectos adversos. Ha sido evaluado en más de 2700 pacientes en estudios clínicos, con seguimiento de 4 semanas a 5 años.⁽²⁹⁾ En general es una droga con buena tolerancia, los eventos adversos son leves a moderados. No se observa incremento de la frecuencia de eventos en pacientes con ER moderada, aunque debe considerarse que su uso en este grupo poblacional es muy limitado. Se debe tener especial cuidado en pacientes con aclaramiento de creatinina menores a 30 mL/min y en pacientes con falla hepática severa (Child-Pugh clase C).

No se han realizado estudios clínicos controlados en pacientes en tratamiento sustitutivo. Deben monitorearse los pacientes por la probable asociación con infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular, dada que en algunos estudios se ha demostrado incremento de ECV y eventos tromboembólicos.⁽³⁰⁾ Se recomienda que se realice determinación de transaminasas basales, a los 2 a 4 meses y periódicamente luego del inicio de febuxostat.

Los costos son sustancialmente mayores con respecto a otros inhibidores, con un promedio 15 veces mayor al valor de formas genéricas de allopurinol.

2) Análogos de Urato-Oxidasa

La enzima uricasa (urato oxidasa) cataliza la conversión de uratos a un producto purínico más soluble, de fácil eliminación, denominado alantoína, ausente en humanos y otros primates debido a una inactivación mutacional del gen de la uricasa. Se han desarrollado dos productos recombinantes, pegloticasa y rasburicasa.

Pegloticasa.⁽³¹⁾ Es una uricasa porcina, unida a metoxi-polietilenglicol, utilizada en pacientes con gota sintomática avanzada, que no presenta

respuesta con las drogas de primera línea o presentan alguna contraindicación a las mismas. La forma de administración es la endovenosa, en dosis de 8 mg cada dos semanas.

En estudios clínicos, la droga produce reducción rápida y sostenida de los niveles de uratos en población sin ER. Algunas uricasas han mostrados importantes reacciones anafilácticas.⁽³²⁾ No se han realizados estudios en pacientes con IR crónica con estas drogas.

Rasburicasa. Análogo de uricasa no pegilado, es un agente urolítico que se utiliza principalmente para la prevención de la nefropatía aguda por AU en tratamiento por quimioterapia, siendo la experiencia de este agente para el tratamiento de la gota limitada.⁽³³⁾

Se ha evaluado la eficacia y seguridad en niños y adultos con enfermedades oncohematológicas de alto riesgo para el desarrollo de síndrome de lisis tumoral, demostrando que su uso es beneficioso, tanto por su rápido inicio de acción, así como la baja tasa de eventos adversos.⁽³⁴⁾ La rasburicasa se aprobó para su uso tanto por la FDA, como por la EMA. Se recomienda una dosis de 0.2 mg/kg/día, en una única dosis, por 5 días (FDA) o 7 días (EMA) por vía endovenosa. Se ha diseñado un esquema de dosificación de acuerdo al riesgo de desarrollo de síndrome de lisis tumoral y niveles de AU.⁽³⁵⁾ Alto riesgo o AU >7.5 mg/dL (0.2 mg/kg) o riesgo intermedio con AU ≤7.5 mg/dL (0.15 mg/kg). La dosis se administra una vez por día, pero si la lisis tumoral es masiva, se puede incrementar a dos veces por día. Es posible iniciar allopurinol luego de que los niveles de AU han descendido a valores de normalidad. Se debe evitar su uso en pacientes con déficit de Glucosa 6 fosfato dehidrogenasa D, dado que la transformación de AU genera peróxido de hidrógeno y puede producir hemólisis severa en este contexto;⁽³⁶⁾ se han reportado casos de anafilaxia, más comúnmente con cursos repetidos del fármaco.⁽³⁷⁾ No hay estudios en embarazadas o lactantes, pero en estudios animales se han observado malformaciones fetales en todas las dosis suministradas. Se debe evaluar el beneficio versus el riesgo en cada caso antes de su indicación.

3) Agentes uricosúricos⁽³⁸⁾

La disminución en la excreción renal de AU es responsable del 90% de los casos de HU pri-

marias y secundarias, por lo que estos pacientes serían candidatos al uso de drogas uricosúricas. Son drogas de segunda línea, como alternativa a los inhibidores de xantino-oxidasa en el caso de intolerancia o como adyuvantes del allopurinol.

En este grupo se pueden mencionar al probenecid, la sulfinpirazona y la benzbromarona, los dos primeros utilizados con mayor asiduidad en el pasado, hasta la aparición de los inhibidores de la xantino-oxidasa, su utilización se ha abandonado debido a los numerosos efectos adversos. La benzbromarona se utiliza en algunos países donde se halla disponible, dado que es altamente efectivo y de fácil administración, pero el reporte de toxicidad hepática ha hecho que se retire del mercado en otros.

Son ácidos orgánicos que favorecen el aclaramiento renal de uratos, a través de la inhibición de intercambiadores aniónicos de uratos (URAT1) en el túbulo proximal,⁽³⁹⁾ así como otros transportadores como OAT 1-3 Y GLUT 9.

Las guías EULAR⁽¹⁰⁾ proponen que el probenecid puede ser utilizado como alternativa a los inhibidores de la xantino-oxidasa en pacientes con función renal normal (se recomienda no utilizar en ER) y que junto a sulfinpirazona son efectivos pero probablemente inferiores a allopurinol en el descenso de niveles de AU. Por otro lado, benzbromarona es un potente uricosúrico que es efectivo, tanto o más que allopurinol, en pacientes con función renal alterada.

Probenecid. Es el más utilizado en Estados Unidos aunque en forma infrecuente, se considera que el efecto del probenecid potencia al allopurinol. La indicación se debe realizar en pacientes que presentan HU o gota con valores urinarios de uratos menores a 800 mg en 24 horas, para incrementar su excreción. Se inicia con una dosis de 250 mg dos veces al día, incrementando la misma de acuerdo a los niveles séricos de AU, hasta dosis de 500 a 1000 mg dos o tres veces/día. La dosis máxima efectiva es de 3 gramos/día.

Sulfinpirazona. Se inicia a una dosis de 50 mg dos veces por día, con incrementos de 100 a 200 mg, tres o cuatro veces por día, de acuerdo a necesidad. La dosis máxima efectiva es de 800 mg/día. Ha sido retirada de la comercialización en Estados Unidos.

Limitaciones y efectos adversos. En la práctica clínica se encuentran varias limitaciones

asociadas a los uricosúricos en pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min ya que pierden eficacia rápidamente. Se ha desaconsejado en pacientes con historia de litiasis renal, dado que promueven la formación de cálculos renales, en pacientes añosos o en los que toman múltiples drogas. Existe limitada información con el uso en ER, se debe ajustar la dosis y considerar que pierde eficacia.⁽⁴⁰⁾ Los efectos adversos más frecuentes son rash cutáneo, episodios de artritis gotosa, trastornos gastrointestinales y formación de litiasis de AU y calcio, esto último con mayor frecuencia con el uso de probenecid, pues incrementa la excreción urinaria de calcio.⁽⁴¹⁾

Se pueden mencionar a algunas drogas de uso frecuente que también actúan a través de mecanismos similares: el losartán inhibe in vitro a la URAT 1, aumentando la excreción renal de AU, lo que puede producir disminución del AU sérico y también regula in vitro la actividad de la GLUT 9 en la membrana basolateral.⁽⁴²⁾

El fenofibrato asociado a allopurinol mostró un incremento del aclaramiento renal de AU en un 36%⁽⁴³⁾, observándose también un efecto uricosúrico con la vitamina C a dosis de 500 mg/día.⁽⁴⁴⁾

Situaciones y/o condiciones para inicio de tratamiento farmacológico

HU asintomática

Existen pocas evidencias sobre la conducta que debe establecerse en la HU asintomática, cuál es el rango que debe ser considerado para iniciar tratamiento y cuál el objetivo a alcanzar. En este contexto las normas japonesas sugieren que con AU mayor de 8 mg/dl debe ser tratado si se asocia a complicaciones como ER, litiasis renal, diabetes, síndrome metabólico y/o enfermedad coronaria, en caso de no presentar complicaciones el valor para iniciar debería ser mayor a 9 mg/dl.⁽⁹⁾

La ACR⁽¹¹⁾ y EULAR⁽¹⁰⁾ hacen referencia específicamente a las recomendaciones para el manejo de las presentaciones clínicas de la gota, no se ocupa de recomendaciones para fenotipos raros de la enfermedad o para la HU asintomática.

En USA y Europa el consenso es que la HU asintomática debe encararse con cambio de estilo de vida, no recomendando medicación. Si bien no hay trabajos randomizados se debe considerar disminuir la HU persistente en los pacientes con

riesgo de urolitiasis, si la HU no está acompañada de estos riesgos u otros, algunos proponen iniciar con valores tan elevados como > 13 mg% en hombre y > 10 mg% en mujeres.⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

Las normas KDIGO describen por otro lado que no hay suficiente experiencia ni evidencia que la disminución del valor de AU retardaría la progresión de la ER.⁽⁴⁷⁾

Tratamiento del ataque agudo de gota

En el tratamiento de las crisis gotosas se utiliza colchicina, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y/o corticoides.

La colchicina se caracteriza por presentar efecto antimitótico y función antiinflamatoria a través distintos mecanismos, inhibición de la actividad del inflamasoma NALP3 inducida por urato monosódico de los macrófagos, alteración de la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales, reducción del reclutamiento y adhesión de neutrófilos en las articulaciones inflamadas.⁽⁴⁸⁾

Es óptima para aliviar el dolor, algunos trabajos sugieren iniciar con dosis bajas dado que la eficacia sería igual a dosis superiores pero con menores efectos adversos.⁽⁴⁹⁾ Los efectos adversos más comunes son los gastrointestinales y dosis dependientes.⁽⁵⁰⁾

La colchicina debería iniciarse con dosis bajas de 1,2 mg tan pronto como sea posible, seguido de 0,6 mg 1 hora posterior; total de 1,8 mg/día este esquema es efectivo y bien tolerado. Se continúa hasta la resolución del ataque o por 7-10 días adicionales. Las contraindicaciones para el uso son la falla hepática severa o ER con filtrado < 30 ml/min, así como con el uso concomitante de medicación que inhibe los componentes CYP3A4 del citocromo P450 o los transportadores de membrana P-glicoproteicos, como los inhibidores de la calcineurina, claritromicina, ketoconazol, fluconazol, verapamilo, asociada a estatinas pueden producir miopatía.

Los AINEs han demostrado beneficio para el tratamiento agudo de gota,⁽⁵¹⁾ la comparación de los mismos no mostró diferencias significativas.⁽⁵²⁻⁵³⁾ Se debe contemplar especial atención en pacientes con ECV conocida o múltiples factores de riesgo para enfermedad coronaria aterosclerótica, dado que existe un riesgo incrementado de eventos coronarios, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca con el uso de inhibidores selectivos de COX-2 (coxibes) y algunos AINEs

no selectivos.⁽⁵⁴⁾ Existen contraindicaciones para su uso en IR, úlcera péptica, ECV, particularmente insuficiencia cardíaca o HTA de difícil control, alergia a AINEs o con el uso de anticoagulantes. Los AINEs aprobados para su uso por la FDA son indometacina, sulindac y naproxeno, desaconsejándose su uso en trasplantados. Los corticoides se indican, prednisona 0,5 mg/kg/d por 2-5 o 5-10 días, y luego bajar en 7-10 días y suspender.

EULAR⁽¹⁰⁾ y ACP⁽¹¹⁾ sugieren que tanto la colchicina oral, los AINEs y los glucocorticoides son agentes de primera línea para el tratamiento sistémico de las crisis agudas. Para EULAR, colchicina y AINEs son igualmente efectivos; la elección depende de las comorbilidades presentes en los paciente debiendo considerar especialmente la presencia de ER o enfermedad gastrointestinal.

No hay estudios comparativos randomizados de AINEs con colchicina, siendo con corticoides escasos y controversiales, pues algunos muestran igual eficacia pero menor toxicidad⁽⁵⁵⁾ y otros no muestran diferencias ni en eficacia ni en toxicidad.⁽⁵⁶⁾

Para los pacientes con contraindicaciones para colchicina y AINEs, los glucocorticoides son una alternativa (IR, trasplante), también se plantea que pueden ser eficaces los corticoides de acción prolongada intraarticular a pesar de lo cual no hay evidencia que justifique su indicación.

La BSR recomienda 2 mg/día de colchicina⁽¹⁴⁾, la norma japonesa colchicina 0,5 mg en el ataque agudo, ya que refiere que esa dosis es efectiva, reforzando la dosis si la recurrencia es frecuente. Algunos trabajos recomiendan esperar 2 semanas de la remisión del ataque antes de iniciar drogas hipouricemiantes.⁽⁹⁾ El uso de corticosteroides orales puede ser utilizado en situaciones que AINEs este contraindicado, éstos no sean efectivos o el cuadro se presenta con poliartritis.

A diferencia de lo expresado anteriormente, la ACP sugiere^(12, 57) el inicio dentro de las 24 horas del ataque agudo, no interrumpir tratamiento crónico si la crisis se presenta una vez iniciado el mismo y evaluar la severidad para decidir monoterapia (dolor leve a moderado, que afecta 1 o pocas pequeñas articulaciones o 1-2 grandes articulaciones). Los AINEs o AINEs selectivos Cox2, corticosteroides sistémicos, colchicina o combinación terapéutica si es severa o no respon-

den a la terapia inicial o están comprometidas múltiples pequeñas o grandes articulaciones.

El uso simultáneo que puede considerarse son dosis de colchicina + AINE, colchicina y corticoides orales, esteroides intraarticulares con otra de las modalidades, no recomendándose la asociación de AINEs y corticoides por el alto riesgo de toxicidad gastrointestinal.

Situaciones críticas para considerar el riesgo de la terapéutica en la gota aguda son la presencia de ERC moderada a severa debiendo ser cuidadosos con AINEs, COX2 y colchicina, en la úlcera péptica con AINEs, COX2 y corticoides, si están anticoagulados o antiagregados con AINEs, con diabetes o infección con corticoides, con hepatopatía AINEs, COX2 o colchicina.

Profilaxis del ataque agudo

Las normas japonesas⁽⁹⁾ recomiendan cuando se inicia tratamiento con hipouricemiantes, paralelamente la administración simultánea de bajas dosis de colchicina. A su vez, la EULAR⁽¹⁰⁾ sugiere que la profilaxis del ataque agudo en los primeros 6-12 meses del tratamiento crónico se debe realizar con colchicina 0,6 mg/día o 2 veces/día según tolerancia o AINEs, no encontrándose estos últimos aprobados para este fin por la FDA.

El uso de profilaxis con dosis bajas de colchicina o AINEs debe continuar por más de 8 semanas pues disminuye la recurrencia cuyo beneficio recién se observa luego de un año, ya que observó un alto índice de ataques agudos a pesar de la profilaxis en los primeros 6 meses del tratamiento crónico.⁽¹²⁾

Nuevas drogas

Antiinterleuquina 1,⁽³⁵⁻⁵⁹⁾ los cristales de urato monosódico activan el NALP3 inflamosoma, los complejos de multiproteínas, receptores citosólicos, que intervienen en el control de infecciones y patologías autoinflamatorias, liberando IL-1B que madura los macrófagos mediante la activación de Caspasa-1. En los neutrófilos y mastocitos, promueven la liberación de prointerleuquina B, a través de la activación de proteasas. Existen estudios clínicos en fase III, sobre la utilización de anticuerpos monoclonales antiIL1B (canakinumab, anakinra), en el tratamiento de gota.

El canakinumab se evaluó para tratamiento de la crisis gotosa aguda, siendo más potente que la triamcinolona como analgésico. Tiene una vida media de 25.8 días, biodisponibilidad

subcutánea del 60%, sin requerir modificación de dosis en IR. Además logra una disminución rápida y sostenida de la PCR, del amiloide A y aumenta el intervalo a la recurrencia de la gota.

El anakinra, se utiliza en dosis subcutánea de 100 mg/día, lográndose mejoría en dos semanas de la inflamación y el dolor, sostenido por seis meses.

Rinolacept⁽⁶⁰⁾ es una IL1 Trap, que previene la activación de los receptores de superficie por IL1. Es útil para la prevención de la crisis gotosa aguda en el inicio del tratamiento con allopurinol, siendo inferior que la indometacina como analgésico.⁽⁶¹⁾ Se utiliza en dosis subcutánea de 320 mg/día. Los efectos de estas drogas deberán ser confirmados en un futuro.

Resumiendo, se debe destacar que la elección de los agentes se debe realizar por el cuadro clínico que presenta el paciente así como por las comorbilidades y el uso concomitante de otras medicaciones al momento de la crisis. El uso de inhibidores de la IL-1B y rinolacept como tratamiento de crisis y profilaxis no ha adquirido hasta ahora la relevancia clínica debido a no haber suficiente experiencia.

Gota crónica

Según EULAR⁽¹⁰⁾ los pacientes que deben ser tratados son los que presentan crisis agudas recurrentes (más de 1/año) o con artropatía tofácea, cambios radiográficos de gota crónica o gota complicada. Se considera que se deben tratar con uricosúricos los pacientes⁽⁴⁶⁾ con diagnóstico establecido de artritis gotosa, tofos por examen físico o imágenes compatibles con esta patología, ataques frecuentes de artritis gotosa (³2/año) o con gota y ER. También deben ser tratados los que presentan antecedentes de urolitiasis de AU u oxalato de calcio con hiperuricosuria de 800 mg/día o uricosuria >1100 mg/día en hombres <25 años o mujeres premenopáusicas con historia de gota. Se recomienda llevar a un valor menor de 6 mg/día,⁽⁶²⁾ sabemos que este valor está bien por debajo del índice de saturación⁽⁶³⁾ y puede reducir la progresión de estas patologías.

La norma japonesa⁽⁹⁾ trata con HU a los que presentan AU ³ 7 mg/dl además de artritis gotosa recurrente o gota tofácea.

La evaluación de la respuesta hipouricemiantes se realizará mediante distintas variables, incluyendo frecuencia de ataques agudos, AU sérico, presencia y número de cristales en líquido

sinovial, número y magnitud de tofos.

Los fármacos de primera línea en estos estadios son allopurinol o febuxostat; si están contraindicados o no se tolera, una línea alternativa es el probenecid.

Allopurinol se inicia con no más de 100 mg/día y aún menos si se trata de un paciente con IR moderada a severa como quedo descrito al desarrollar las características de la droga y se titula la dosis de mantenimiento que puede ser ³300 mg/día. Antes de iniciar allopurinol, en Estados Unidos se sugiere detección con PCR para el HLA-B*58:01, que identifica pacientes de alto riesgo para reacciones de hipersensibilidad severas (esta complicación es más frecuente en pacientes asiáticos o con IR estadio ³ 3).

Si no se logra el objetivo con inhibidores de la xantino-oxidasa se puede combinar con un uricosúrico como probenecid con dosis inicial 250 mg 2 veces /día que se titula a lo largo de las semanas a dosis de mantenimiento habitual de 500-1000 mg 2 o 3 veces/día, dosis máxima 3 g/día.

En gota severa o refractaria o intolerancia a las drogas de primera línea, está indicada la pegloticasa, disponible en Estados Unidos y Europa, autorizada para el uso en gota tofácea crónica invalidante, con artritis erosiva y que no se logró el objetivo con dosis máximas de inhibidores de la xantino-oxidasa.

La EULAR⁽¹⁰⁾ sugiere allopurinol inicial a dosis baja de 100 mg/día y luego aumentar 100 mg cada 2 a 4 semanas. Dosis máxima 800 mg/día hasta lograr los valores deseados de AU. Si se produce toxicidad por allopurinol debe ser suspendido inmediatamente y reemplazado por otra droga como febuxostat o probenecid. Febuxostat debe ser iniciado a dosis de 40 mg/día y puede aumentarse hasta 80 mg/día a la segunda semana de tratamiento si no se logra el objetivo; no se debe usar conjuntamente con allopurinol.

Como conclusión, queremos destacar que las controversias que existen, tanto en profilaxis, HU asintomática, crisis de gota aguda o en los cuadros de alteraciones crónicas del AU, para definir qué valor es significativo como factor de riesgo, así como el valor para iniciar tratamiento, o los niveles obtenidos con el tratamiento, protectores de la progresión de los diferentes cuadros, generan un enorme desafío para realizar estudios en un futuro, lo que permitirá establecer normas avaladas por estudios randomizados y con significación estadística, que aclararán la

mayoría de las observaciones que permanecen sin respuesta de las alteraciones del AU aún en la actualidad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, Miller ER 3rd, Fadrowski JJ. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012;59(4):811-7.
- 2) Koenig W, Meisinger C. Uric acid, type 2 diabetes, and cardiovascular diseases: fueling the common soil hypothesis? *Clin Chem*. 2008;54(2):231-3.
- 3) Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):240.
- 4) Sheikhabaei S, Fotouhi A, Hafezi-Nejad N, Nakhjavani M, Esteghamati A. Serum uric acid, the metabolic syndrome, and the risk of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(2):102-9.
- 5) Dousdampanis P, Trigka K, Musso CG, Fourtounas C. Hyperuricemia and chronic kidney disease: an enigma yet to be solved. *Ren Fail*. 2014;36(9):1351-9.
- 6) Kim KM, Kim SS, Yun S, Lee MS, Han DJ, Yang WS, et al. Uric acid contributes to glomerular filtration rate deterioration in renal transplantation. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(2):c136-42.
- 7) Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD, Motala A, O'Hanlon CE, Tariq A, et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):37-51.
- 8) Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):186-91.
- 9) Yamanaka H; Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1018-29.
- 10) Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC 3rd, Basile J, Bass L, Cole B, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. 2011;123(6 Suppl 1):3-36.
- 11) 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;64(10):1431-46.
- 12) Qaseem A, McLean RM, Starkey M, Forciea MA; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of Acute Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(1):52-7.
- 13) Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, Edwards NL, Gutierrez-Urena SR, Treadwell EL, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306(7):711-20.
- 14) Jordan KM, Cameron JS, Snaith M, Zhang W, Doherty M, Seckl J, et al. Professionals in Rheumatology guideline for the management of gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(8):1372-4.
- 15) Bellomo G. Uric acid and chronic kidney disease: A time to act? *World J Nephrol*. 2013;2(2):17-25.
- 16) Stamp LK. Safety profile of anti-gout agents: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):162-8.
- 17) Day RO, Graham GG, Hicks M, McLachlan AJ, Stocker SL, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol and oxypurinol. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(8):623-44.
- 18) Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin Dial*. 2007;20(5):391-5.
- 19) Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76(1):47-56.
- 20) Panomvana D, Sripradit S, Angtharak S. Higher therapeutic plasma oxypurinol concentrations might be required for gouty patients with chronic kidney disease. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(1):6-11.
- 21) Nguyen DV, Vida C, Chu HC, Fulton R, Li J, Fernando SL. Validation of a Rapid, Robust, Inexpensive Screening Method for Detecting the HLA-B*58:01 Allele in the Prevention of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(1):79-84.
- 22) Ragab AH, Gilkerson E, Myers M. The effect of 6-mercaptopurine and allopurinol on granulopoiesis. *Cancer Res*. 1974;34(9):2246-9.
- 23) Allopurinol and cytotoxic drugs. Interaction in relation to bone marrow depression. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA*. 1974;227(9):1036-40.

- 24) Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1310-6.
- 25) Febuxostat (Uloric) for chronic treatment of gout. *Med Lett Drugs Ther.* 2009;51(1312):37-8.
- 26) Bruce SP. Febuxostat: a selective xanthine oxidase inhibitor for the treatment of hyperuricemia and gout. *Ann Pharmacother.* 2006;40(12):2187-94.
- 27) 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(16):1835-47.
- 28) Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005;12(1):22-34.
- 29) Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):188-94.
- 30) Deerfield IL. Takeda, Inc Uloric (febuxostat), prescribing information (feb. 2009).
- 31) Becker MA, Baraf HS, Yood RA, Dillon A, Vázquez-Mellado J, Ottery FD, et al. Long-term safety of pegloticase in chronic gout refractory to conventional treatment. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1469-74.
- 32) Baraf HS, Matsumoto AK, Maroli AN, Waltrip RW 2nd. Resolution of gouty tophi after twelve weeks of pegloticase treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3632-4.
- 33) Vogt B. Urate oxidase (rasburicase) for treatment of severe tophaceous gout. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(2):431-3.
- 34) Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B, et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients With leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):697-704.
- 35) Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.
- 36) Sonbol MB, Yadav H, Vaidya R, Rana V, Witzig TE. Methemoglobinemia and hemolysis in a patient with G6PD deficiency treated with rasburicase. *Am J Hematol.* 2013;88(2):152-4.
- 37) Allen KC, Champlain AH, Cotliar JA, Belknap SM, West DP, Mehta J, et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. *Drug Saf.* 2015;38(2):183-7.
- 38) Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: the once and future therapy for hyperuricemia? *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(2):169-75.
- 39) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature.* 2002;417(6887):447-52.
- 40) Stocker SL, Graham GG, McLachlan AJ, Williams KM, Day RO. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between allopurinol and probenecid in patients with gout. *J Rheumatol.* 2011;38(5):904-10.
- 41) Weinberger A, Schindel B, Liberman UA, Pinkhas J, Sperling O. Calciuric effect of probenecid in gouty patients. *Isr J Med Sci.* 1983;19(4):377-9.
- 42) Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358-71.
- 43) Feher MD, Hepburn AL, Hogarth MB, Ball SG, Kaye SA. Fenofibrate enhances urate reduction in men treated with allopurinol for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):321-5.
- 44) Huang HY, Appel LJ, Choi MJ, Gelber AC, Charleston J, Norkus EP, et al. The effects of vitamin C supplementation on serum concentrations of uric acid: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1843-7.
- 45) Fessel WJ. Renal outcomes of gout and hyperuricemia. *Am J Med.* 1979;67(1):74-82.
- 46) Becker MA, Dalbeth N, Romain PL. Prevention of recurrent gout: Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi [Internet]. En: *UpToDate* (citado 22 mar. 2017). Disponible en: <<https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-recurrent-gout-pharmacologic-urate-lowering-therapy-and-treatment-of-tophi>>
- 47) International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):73-90.
- 48) Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45(3):341-50.
- 49) Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(4):1060-8.
- 50) 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 N Z J Med.* 1987;17(3):301-4.
- 51) Sutaria S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout--a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(11):1422-31.
 - 52) Zhang S, Zhang Y, Liu P, Zhang W, Ma JL, Wang J. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(1):151-8.
 - 53) Schumacher HR Jr, Boice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom K, Ng J, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ.* 2002;324(7352):1488-92.
 - 54) Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007;115(12):1634-42.
 - 55) Man CY, Cheung IT, Cameron PA, Rainer TH. Comparison of oral prednisolone/paracetamol and oral indomethacin/paracetamol combination therapy in the treatment of acute goutlike arthritis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007;49(5):670-7.
 - 56) Janssens HJ, Janssen M, van de 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(9627):1854-60.
 - 57) 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;64(10):1447-61.
 - 58) Chakraborty A, Van LM, Skerjanec A, Floch D, Klein UR, Krammer G, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab in patients with gouty arthritis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(12):1240-51.
 - 59) So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(2):R28.
 - 60) Terkeltaub RA, Schumacher HR, Carter JD, Baraf HS, Evans RR, Wang J, et al. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R25.
 - 61) Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, Wong V, Koehler-Stec EM, Hartnett C, et al. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blockers of cytokine action. *Nat Med.* 2003;9(1):47-52.
 - 62) 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.
 - 63) 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;51(3):321-5.

Recibido en su forma original: 18 de marzo de 2017

Aceptación final: 4 de abril de 2017

Dra. Alicia Ester Elbert

Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión Arterial, Buenos Aires

e-mail: alicia.elbert@fibertel.com.ar