

Revisión y actualización de la hiperuricemia

Cruz Niesvaara D, Leiva Aranda I, Ibero Villa JL, Blanco López B

Centro de Salud Valtierra. Arrecife de Lanzarote (Las Palmas)

En condiciones normales, el nivel de ácido úrico en sangre se mantiene con cifras inferiores a 7 mg/dl en varones y 6 mg/dl en mujeres. Por encima de esta cantidad se considera hiperuricemia, un factor de riesgo para la manifestación de crisis recidivantes de artritis aguda con cristales de monohidrato monosódico de urato (MMU) en leucocitos del líquido sinovial agregados o depósitos de estos cristales en los tejidos (denominados tofos) y enfermedad renal (glomerular, tubular, intersticial y nefrolitiasis).

La prevalencia de la hiperuricemia en la población general es alta: se sitúa alrededor del 7%, del 4,9% en los pacientes con niveles de urato sérico superiores a 9 mg/dl, del 0,5% cuando el rango es de 7-9 mg/dl y del 0,1% cuando es inferior a 7mg/dl¹. De éstos, sólo una pequeña proporción llega a presentar clínica.

No obstante, en un paciente hiperuricémico hay que establecer la raíz del problema, el mecanismo de producción e investigar los trastornos asociados (dislipemia, obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus²). El conocimiento del manejo del paciente hiperuricémico, la patología concomitante que habitualmente presenta y las recientes modificaciones en la práctica terapéutica hacen ineludible una actualización relativa a esta cuestión. Aunque se ha especulado mucho acerca de la hiperuricemia, no se ha podido demostrar que se trate de un verdadero factor de riesgo cardiovascular³.

ETIOPATOGENIA

Se fundamenta en dos situaciones: el aumento de la concentración de ácido úrico y la disminución de la excreción renal; ocasionalmente se puede encontrar la

combinación de ambos mecanismos.

El primero se debe a una mayor ingestión de purinas o a un aumento de purinas endógenas catabolizadas, como sucede en neoplasias o como consecuencia de su tratamiento, enfermedades linfó y mieloproliferativas y anemias hemolíticas; la ingestión de alcohol, particularmente de cerveza, contribuye a aumentar la uricemia.

El segundo caso supone la causa más común (alrededor del 90%) y resulta de la disminución del aclaramiento renal del ácido úrico; se debe principalmente al uso de diuréticos, aunque existen otros fármacos, como el ácido nicotínico, etambutol o ciclosporina, que también incrementan los niveles de ácido úrico⁴. Sus causas se describen en la **Tabla 1**. Se han planteado varias teorías que intentan explicar la tendencia del organismo hacia la hiperuricemia como mecanismo antioxidante, lo que parece otorgar protección frente a patologías como la artritis reumatoide, de la pared arterial, enfermedades del sistema nervioso, pulmones e hígado⁵.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

ARTRITIS GOTOSA

Resulta del depósito de cristales de MMU en los tejidos, principalmente en el líquido sinovial articular. Una vez formados, los cristales persisten mientras se mantenga la hiperuricemia y se mantiene una inflamación mínima⁶.

Es más frecuente en el varón adulto, durante la quinta década. El 95% de las crisis sucede en hombres⁷. A diferencia de los varones, en las mujeres la presentación se da en una edad más tardía y suele ser poliarticular.

La artritis gotosa cursa por episodios de inflamación articular aguda, intensa, recurrentes, alternando con periodos prolongados en los que no hay síntomas, que se denominan intercríticos. Tiene un comienzo vespertino y produce impotencia funcional con elevado componente inflamatorio y dolor. En articulaciones situadas cerca de la superficie corporal, es habitual la presencia de eritema que al resolverse produce descamación cutánea. Es característica la hipersensibilidad superficial: el simple roce de la piel produce dolor y ocasionalmente engloba la zona periarticular simulando una celulitis⁷. Pueden coexistir síntomas sistémicos, como fiebre, leucocitosis y aumento de la VSG.

Las concentraciones séricas de ácido úrico deberán ser valoradas a las 3-4 semanas de la crisis aguda. Se denomina gota primaria cuando no se ha podido establecer su origen y secundaria cuando es consecuencia de una patología que pueda ser causante de la hiperuricemia⁸.

Cualquier fluctuación brusca de los niveles de ácido úrico puede desencadenar una crisis de gota. Existen factores que la pueden precipitar y es frecuente tras intervenciones quirúrgicas, asociada a enfermedades graves, abuso de alcohol, fármacos como los diuréticos y traumatismos locales. Las fluctuaciones de la uricemia que acontecen durante el periodo de reacción inflamatoria pueden empeorarla y producir un ataque poliarticular grave^{9,10}.

Pueden afectarse otras estructuras sinoviales, como las bursas. De predominio monoarticular, en casi la mitad de los casos se afecta la articulación metatarsofalángica del primer dedo del pie, lo que se denomina crisis de podagra, aunque ésta pueda tener otras causas¹¹. Ocasionalmente puede manifestarse como artritis en rodilla, tobillo, tarso, muñeca o alguna metacarpofalángica o interfalángica de la mano. En un 10% puede tener inicio oligoarticular. La clínica en los ancianos se encuentra mitigada y aparenta artropatías degenerativas, principalmente en quienes reciben tratamiento diurético¹².

No está recomendada la detección sistemática de ácido úrico; debe realizarse en pacientes con mono

u oligoartritis, litiasis renal, tofos o en tratadas con tiazidas, ciclosporina o piracinamida. La determinación ocasional de hiperuricemia exige repetir la analítica para confirmarla.

En la anamnesis y la exploración física se debe valorar la orientación diagnóstica que confirme o descarte causas de hiperuricemia secundaria, así como la existencia de manifestaciones articulares, tofos, litiasis úrica y nefropatía.

La monoartritis es característica y las pruebas analíticas presentan aumento de los reactantes de fase aguda y posible leucocitosis con desviación izquierda, hiperuricemia en más del 95% de los casos de gota aguda y 100% si existe de gota tofácea crónica no tratada.

La uricosuria de 24 horas y su relación con la uricemia establece la condición del paciente hipo o hipersecretor (uricosuria superior a 700-1000 mg/día) y permite decidir el tratamiento a recomendar.

Durante la fase aguda, es típico encontrar aumento radiográfico de partes blandas, a veces osteopenia. Más adelante podemos encontrar además proliferaciones osteofitarias y condrocalcinosis, erosiones, geodas, osteólisis¹³.

El diagnóstico de certeza se obtiene con el estudio del líquido articular. Se trata de un fluido inflamatorio con incremento de PMN y de aspecto purulento, en el que aparecen cristales de MMU intra y extracelulares con forma de aguja y birrefringencia negativa al microscopio de luz polarizada¹⁴.

TOFOS

Agregados o depósitos de cristales de urato en los tejidos que alcanzan el tamaño suficiente para ser detectados. Son nódulos indolores de consistencia generalmente dura y yuxtaarticulares.

Son manifestaciones tardías de la enfermedad. La localización típica es en hélix y antihélix. Su hallazgo supone un diagnóstico tardío o un tratamiento inapropiado: como primera manifestación de la enfermedad son excepcionales.

Tabla 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ARTRITIS GOTOSA AGUDA²¹

1. Presencia de cristales de urato en el líquido sinovial.
2. Tofos en los que se haya demostrado la existencia de cristales de urato por procedimientos químicos o por microscopía de luz polarizada.
3. Presencia de 6 o más de los siguientes hallazgos clínicos, analíticos y/o radiológicos:

<ol style="list-style-type: none"> a) Más de un episodio de artritis aguda b) Desarrollo de la inflamación articular máxima dentro de 24 horas c) Ataques de monoartritis d) Eritema de la piel que cubre la articulación inflamada e) Dolor o inflamación de la primera articulación metatarsal f) Artritis unilateral que afecta a la primera articulación metatarsal 	<ol style="list-style-type: none"> g) Afectación unilateral del tarso h) Sospecha de tofo i) Hiperuricemia j) Tumefacción asimétrica radiológica en partes blandas k) Demostración radiológica de la presencia de quistes subcorticales sin erosiones l) Cultivo negativo del líquido sinovial <p>•Cualquiera de los tres criterios anteriores es diagnóstico.</p>
---	---

ENFERMEDAD RENAL

En la actualidad se siguen manteniendo dos posturas discordantes ante la existencia de nefropatía secundaria al ácido úrico según los distintos autores^{8,15,16,17}: hay escepticismo frente a la posibilidad de patología renal gotosa que ocasione insuficiencia renal. La hiperuricemia, aunque sea prolongada, no es considerada la génesis de la insuficiencia renal. Los depósitos de cristales de urato en el parénquima renal suceden también en otros eventos. Probablemente los trastornos renales que se atribuyen a la gota estén en relación con patologías asociadas como hipertensión arterial, arteriosclerosis o dislipemia; el tratamiento es el encaminado a la corrección de estos problemas.

La actitud opuesta sostiene la presencia de afectación renal en la gota¹⁸.

NEFROLITIASIS

Se produce por precipitación del ácido úrico en forma de cálculo debido a la disminución del pH, con descenso también de la solubilidad del ácido úrico¹⁶. No siempre se presenta con hiperuricemia¹⁷.

Su prevalencia se asocia a la concentración de ácido úrico tanto en orina como en plasma. En pacientes con gota oscila entre el 20 y el 40%⁸, aunque puede preceder a ésta en otro 40% de los casos.

Existen además situaciones de hiperuricemia con hipouricosuria, la mayoría de los casos de gota, en los que la precipitación de los cristales se produce por bajo pH¹⁹.

La litiasis por ácido úrico, que tradicionalmente se ha relacionado con hiperuricemia y gota, no guarda con ellas una asociación tan clara, debido a que existen nefrolitiasis úricas sin gota, sin hiperuricemia y sin hiperuricosuria¹⁷, así como pacientes con hiperuricemia, gota y cálculos de oxalato cálcico²⁰.

FRACASO RENAL AGUDO

Es reversible. Se debe a nefropatía secundaria al ácido úrico, relacionada con la hiperuricosuria más que con la hiperuricemia. En la mayoría de las ocasiones es consecuencia de la intensa eliminación de uratos en la orina por síndromes mielo y linfoproliferativos¹⁶; el flujo urinario se ocluye por la cristalización en uréteres y túbulo colectores.

NEFROPATÍA CRÓNICA

Es consecuencia del depósito de cristales de urato en el tejido intersticial del riñón⁸. Estos agregados producen una reacción inflamatoria con proteinuria y dilución de la orina¹⁶, aunque es una causa poco probable de insuficiencia renal crónica.

Tabla 2. ETIOPATOGENIA DE LA HIPERURICEMIA

Primaria	A) Aumento en la producción de ácido úrico	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática - Glucogenosis (I,III,V y VII) - Déficit parcial de la hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa (síndrome de Seegmiller-Kelley) o total (síndrome de Lesch-Nyham) - Déficit de fosfofructoaldolasa - Hiperactividad de la fosforribosil-pirofosfato sintetasa
	B) Excreción renal disminuida	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática (defecto selectivo de secreción tubular de ácido úrico)
Secundaria	A) Incremento de la producción	<ul style="list-style-type: none"> - Sobreingestión calórica, de purinas, fructosa o etanol - Aumento del catabolismo: (ejercicio físico intenso o convulsiones) - Enfermedades con aumento de recambio celular: psoriasis, neoplasias, enfermedades linfo-mieloproliferativas crónicas - Mononucleosis infecciosa, anemias hemolíticas crónicas
	B) Disminución de la excreción renal.	<ul style="list-style-type: none"> - Patología renal: insuficiencia renal aguda/crónica, HTA, nefropatía uricémica familiar juvenil - Intoxicación crónica por plomo - Acidosis metabólica/respiratoria - Hipertiroidismo/ hiperparatiroidismo - Gestosis, Cetosis - Fármacos: diuréticos (tiazidas, furosemida, etacrínico), salicilatos o fenilbutazona en dosis bajas, levodopa, eufilina, ácido nicotínico, laxantes de contacto, tuberculostáticos (etambutol, pirazinamida), citostáticos (ciclosporina A), vitamina B12, antirretrovirales (ritonavir, didanosina)

TRATAMIENTO

HIPERURICEMIA ASINTOMÁTICA

La uricemia se encuentra elevada sin que se hayan producido síntomas o signos del acúmulo de cristales de urato. Se indicará tratamiento uricosúrico en tres supuestos:

- Hiperuricemia de 10 al menos mg/dl²¹.
- Excreción urinaria de ácido úrico (de al menos 700 mg/24horas).
- Pacientes con neoplasia que vayan a recibir quimioterapia y tengan riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral (prevención de la nefropatía aguda por ácido úrico).

HIPERURICEMIA SINTOMÁTICA

ARTRITIS GOTOSA AGUDA

A pesar de que se trata de un cuadro clínico serio, su evolución suele estar limitada a 1-2 semanas. Produce una gran incapacidad y un intenso dolor que se resolverá más rápidamente cuanto más precoz sea el tratamiento²¹.

En primer lugar se debe realizar aspirado de la máxima cantidad posible de líquido en articulaciones medias y grandes. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aun pudiendo originar efectos adversos significativos²², son la medicación más utilizada⁷ y se consideran de elección en la actualidad¹⁰ por su mejor tolerancia y alta eficacia, frente



a la colchicina, que lentamente está siendo desplazada²¹. Se administran durante 4-5 días a dosis plenas, que es el tiempo que tarda normalmente en lograrse la mejoría; posteriormente se ha de seguir con dosis de mantenimiento hasta la erradicación completa de los signos inflamatorios, que suele tardar aproximadamente 10 días¹⁰. Entre los distintos AINE, la indometacina parece ser el más efectivo^{7,22}, a dosis de 50 mg/8 horas en el tratamiento de ataque y posteriormente reducir a 25 mg/8 horas como mantenimiento hasta la resolución del cuadro²⁵. Se pueden utilizar también otros fármacos, como el diclofenaco (50 mg/8 horas) o naproxeno (500 mg/12 horas), hasta la desaparición de la sintomatología aguda²⁶; estas dosis se reducen a la mitad para el mantenimiento⁸. Existen estudios²⁷ que demuestran la eficacia similar de los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 frente a AINE clásicos, como la indometacina^{26,28}, lo que los convierte en una posibilidad alternativa en ancianos y pacientes con historia de insuficiencia renal o cardíaca. Las contraindicaciones de los AINE se describen en la **tabla 3**. Los efectos secundarios más frecuentes con el empleo de este grupo son úlcera péptica, hemorragia digestiva, trastornos gastrointestinales y alteraciones neurológicas, como cefalea, vértigo, cuadro confusional y convulsiones²⁹.

Tabla 3. CONTRAINDICACIONES DE LOS AINE

Absolutas	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de úlcera péptica • Sangrado activo • Toxicidad previa
Relativas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad inflamatoria intestinal • Depleción de volumen • Insuficiencia cardíaca congestiva • Asma • Insuficiencia renal • Trasplante renal • Anticoagulación

En el supuesto de contraindicación para el tratamiento oral o de AINE, se utilizarán los glucocorticoides²³. Estos potentes antiinflamatorios han quedado en

un segundo plano desde el descubrimiento de los AINE, y por temor al cuadro de rebote que se presentaba al retirar el tratamiento³⁰. Hoy por hoy constituyen la alternativa a la contraindicación de AINE y colchicina; pueden aplicarse por vía sistémica o incluso intraarticular²³. La dosis habitual es de 20 mg de prednisona cada 8 horas, con disminución progresiva en 7-10 días. Antes de suprimir los esteroides, se debe instaurar pauta profiláctica con 0,5-1 mg/12 horas de colchicina para impedir que sobrevenga una artritis de rebote³¹.

La colchicina ha sido un fármaco ampliamente empleado. En la actualidad su uso se ha restringido a causa de sus efectos secundarios, sobre todo gastrointestinales. La pauta tradicional es de 1 mg por vía oral seguida de 1 mg cada dos horas hasta lograr mitigar la sintomatología o la aparición de molestias abdominales, o bien hasta llegar a la dosis máxima de 5 mg/24 horas en el primer día²⁴. Otros autores la recomiendan hasta conseguir mejoría sintomática a dosis de 0,5 mg/8 horas durante 3 días con una reducción posterior a 0,5mg/12horas²¹.

El empleo de hipouricemiantes se relega a 2-4 semanas después de la conclusión de la crisis aguda, aunque en los casos en que ya se estén utilizando deben mantenerse sin variar las dosis (no se han de suspender), para evitar oscilaciones bruscas de la uricemia que agraven el cuadro^{21,9}.

El reposo de la articulación, aconsejable durante 24-48 horas⁷, y el hielo local en la articulación afectada³², pueden ser eficaces, aunque no existen muchos trabajos que hayan estudiado estas pautas.

Se recomienda que la dieta sea equilibrada y evitar alimentos ricos en purinas, pero sólo consigue disminuir la uricemia 0,5-2 mg/dl (marisco, pescado azul, vísceras, caza, alcohol); además es importante reducir el sobrepeso. No obstante, la recomendación de basar la alimentación en verduras, frutas y lácteos desnatados, disminuirá los niveles de uricemia y también las cifras de la presión arterial,³³ aunque resulta difícil su cumplimiento a largo plazo³⁴.

Después de la remisión de la crisis de gota que

cura sin secuelas, se inicia una etapa asintomática, denominada gota intercrítica. Pese a que puede darse una crisis aislada, lo habitual es que hasta el 80% presente un segundo episodio antes de los dos años. Las recidivas gotosas pueden evitarse al reducir los factores desencadenantes (ayunos, traumatismos, transgresiones dietéticas...), y disminuir los mecanismos inflamatorios secundarios a los cristales de urato, con bajas dosis de AINE o colchicina; y en último término, corrigiendo la hiperuricemia con fármacos hipouricemiantes³⁵ o con medidas higiénico-dietéticas encaminadas a la disminución de peso en obesos, moderando la ingesta etílica o reduciendo el empleo de diuréticos (sobre todo tiazídicos).

Como tratamiento profiláctico puede utilizarse la colchicina a dosis bajas (0,5-1 mg/12-24 horas), que ha demostrado ser eficaz en la prevención de las recidivas³⁶: disminuye el número de leucocitos en el líquido sinovial en la gota intercrítica, indicativo de la reducción de la inflamación subclínica de la articulación³⁷ mientras actúa el tratamiento destinado a reducir la uricemia y a disolver los cristales ya depositados.

No hay consenso en determinar la duración del tratamiento profiláctico, pero suele mantenerse durante 6-12 meses³⁸; en los pacientes que han presentado hasta dos episodios de artritis gotosa puede ser suficientes 6 meses de medicación y si se han producido varios ataques o gota tofácea crónica se pueden necesitar varios años de tratamiento o al menos continuar 12 meses después de que se hayan resuelto los tofos²¹.

Los AINE se pueden emplear con la misma finalidad, aunque el conocimiento sobre este particular es aún escaso. La comparación de indometacina (25 mg/12 horas) y colchicina obtuvo una eficacia similar, pero fue peor tolerada la primera⁹.

GOTA CRÓNICA

Es el resultado de una evolución de muchos años hacia inflamación crónica que produce destrucción articular. Se caracteriza además por la afectación simultánea de varias articulaciones, ser de localización

poco común para la gota y con signos inflamatorios que pueden pasar casi desapercibidos.

El tratamiento hipouricemiente intenta evitar nuevas crisis de gota, prevenir o disolver los tofos y disminuir el riesgo de cálculos renales y otras nefropatías por ácido úrico. Se pueden disminuir las cifras de uricemia tanto con dieta como con fármacos que reducen la producción de ácido úrico (alopurinol) o que incrementan la excreción renal de uratos (uricosúricos).

Su uso se relega a las 2-4 semanas de la fase aguda. Es necesario hacer énfasis en no suspenderlo o modificarlo si ya lo tenía prescrito anteriormente. Mientras para algunos autotes la manifestación de la gota es consecuencia tardía de un acumulación silente de uratos que fundamenta el uso de medicación hipouricemiente de por vida, otros coinciden en que estos fármacos sólo deben utilizarse en crisis de gota de difícil control y frecuentes, o bien en presencia de tofos o nefrolitiasis³⁹. Es primordial anticiparse al inicio de los hipouricemiantes con tratamiento profiláctico de pequeñas dosis de AINE o colchicina (2-4 semanas antes) para que la movilización de depósitos de uratos no desencadene una artritis gotosa. Éste es el momento preciso para realizar la determinación de uricosuria de 24 horas y del nivel de ácido úrico sérico. El propósito es mantener esta cifra por debajo de 6 mg/dl, lo que facilita la disolución de los cristales de uratos tisulares⁴⁰. En caso de hallar tofos se recomienda mantener la uricemia por debajo de 5 mg/dl para lograr su reabsorción³⁹.

El alopurinol disminuye la síntesis de ácido úrico, de nucleótidos purínicos, la excreción renal de purinas y el riesgo de nefrolitiasis⁴¹. Se comienza con 50-100 mg de alopurinol cada 24 horas y se va incrementando la dosis en 50-100 mg/24 horas cada 1-2 meses hasta llevar la uricemia por debajo de 6 mg/dl. La dosis habitual para conseguir este objetivo en el 90% de los casos es de 300 mg/24 horas. Este fármaco requiere ajuste según la función renal: con un aclaramiento de creatinina de 60 ml/min, la dosis adecuada es de 200 mg/día; cuando disminuye a 30 ml/min el

fármaco se reduce a la mitad y en caso de insuficiencia renal grave la misma dosis de 100 mg se empleará cada 48-72 horas¹⁰. Sus indicaciones se encuentran recogidas en la **tabla 4**.

Tabla 4. INDICACIONES DEL ALOPURINOL

- Uricosuria elevada por encima de 700 mg/día.
- Nefrolitiasis o nefropatía por ácido úrico.
- Alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina inferior a 80 ml/min).
- Artritis gotosa.
- Déficit enzimáticos que conlleven sobreproducción de uratos (síndrome de Lesch-Nyham).
- Tofos, sea cual sea la función renal.
- Intolerancia a los uricosúricos.
- Presencia de erosiones articulares radiológicas.
- Hiperuricemia secundaria a trastornos hematológicos, neoplasias, síndromes mieloproliferativos o quimioterapia.
- Insuficiencia renal.
- Hiperuricemia asintomática de al menos 10 mg/ dl.

Un 3-10% de los pacientes que toman alopurinol puede desarrollar efectos adversos, que consisten en intolerancia gastrointestinal con diarreas, náuseas y/o vómitos; lesiones dermatológicas papulares que comienzan en el extremo distal de ambas extremidades y van progresando a tronco, cara y mucosas, donde aparecen lesiones en diana (síndrome de Stevens-Johnson) y ampollas (síndrome de Lyell); leucopenia, eosinofilia, hepatitis granulomatosa, vasculitis cutánea y sistémica⁴², insuficiencia renal por nefritis intersticial y fiebre que caracteriza al síndrome de hipersensibilidad mediada por reacción inmunológica al tratamiento, cuadro grave con elevada mortalidad (20-30%)⁴³. La mayor parte de los casos descritos sucede en varones hipertensos o con insuficiencia renal en tratamiento con diuréticos⁴³.

Cuando el alopurinol está indicado y no se dispone de otras posibilidades para mejorar la cifra de hiperuricemia, puede proponerse un tratamiento desensibilizante con una solución diluida de alopurinol que se administra en dosis crecientes en ámbito hospitalario, lo que consigue un 50-75% de eficacia en la desensibilización⁴⁴.

En la actualidad se están investigando nuevos fármacos que actúan como el alopurinol, disminuyendo la

síntesis de ácido úrico:

- El flebuxostat, inhibidor de la xantina oxidasa, difiere químicamente del alopurinol y ha demostrado en el 95% de los pacientes un descenso de la uricemia de alrededor del 60% a dosis de 129 mg/día⁴⁵ (efecto dosis-dependiente).

- La uricasa transforma el ácido úrico en alantoína, más hidrosoluble, lo que facilita, por tanto, su excreción urinaria; se trata de una enzima que el ser humano ha perdido como consecuencia de la evolución, pero está presente en casi todos los mamíferos, exceptuando a algunos primates⁴⁶.

- En nuestro país está autorizado el uso de la rasburicasa, forma recombinante de la uricasa, para el tratamiento y profilaxis de la nefropatía úrica en pacientes con hemopatía maligna. Parece imprescindible la modificación de la uricasa de forma que se incremente su vida media y limite su antigenicidad para su uso a largo plazo⁴⁷.

Los uricosúricos (benziodarona, benzbromarona) son fármacos que aumentan la excreción renal de ácido úrico por inhibición de su reabsorción en el túbulo proximal. Esto provoca una hipersecreción de uratos en la orina, por lo que se debe aumentar la toma de líquidos a 2-3 litros/día para prevenir el riesgo de litiasis. Carecen de actividad antiinflamatoria. Su eficacia, en consecuencia, depende de la función renal: pierden eficacia si el aclaramiento de creatinina se sitúa por debajo de 80ml/min y son ineficaces cuando por debajo de 30ml/min o con la toma de salicilatos a dosis bajas¹⁰. Están contraindicados en pacientes con diuresis inferior a 1 ml/min, insuficiencia hepática, uricosuria mayor de 700 mg/24 horas, antecedentes de urolitiasis, porfiria hepática, gota secundaria a hemopatía, uso concomitante de fármacos antituberculosos y alergia conocida al fármaco.

La Agencia Española del Medicamento ha suspendido recientemente la comercialización de benziodarona (Dilafurane[®]) así como la de las asociaciones a dosis fijas de benzbromarona y alopurinol (Acifugan[®], Facilit[®]) por presentar un balance beneficio/riesgo desfavorable.

Se mantiene la benzbromarona (Urinorm®) como monofármaco en condiciones estrictas de uso para casos excepcionales de insuficiencia hepática fulminante. Es un fármaco potente, más eficaz que el alopurinol según estudios comparativos. Es una especialidad de prescripción hospitalaria. Es necesario vigilar estrechamente la función hepática del paciente durante el tratamiento, mediante controles quincenales de transaminasas durante el primer año de tratamiento y advirtiendo al paciente de que, ante la aparición de cualquier síntoma o signo clínico sugerente de daño hepático (náuseas, vómitos, dolor abdominal, astenia, anorexia, ictericia o coluria), interrumpa la medicación y consulte. Si las transaminasas aumentan dos veces el límite de la normalidad, se debe valorar la interrupción del medicamento o bien aumentar la frecuencia de los controles hasta la normalización de las pruebas de función hepática. En caso de que los valores de las transaminasas siguieran aumentando, se deberá de interrumpir el tratamiento. Además, se aconseja pedir consentimiento informado del paciente antes de comenzar el tratamiento con benzbromarona.

El tratamiento con benzbromarona y con el resto de uricosúricos no debe iniciarse en el curso de una crisis aguda de gota. Es conveniente la adopción de las medidas profilácticas que se han descrito respecto al alopurinol cuando iniciemos el tratamiento. Están indicados en pacientes que no toleren o no respondan al tratamiento con alopurinol en algunas de las situaciones siguientes:

- Pacientes con gota grave (gota poliarticular o tofácea) en los que es imprescindible el control de la hiperuricemia.

- Hiperuricemia en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina superior a 20 ml/min.

- Hiperuricemia en pacientes con trasplante renal.

La dosis inicial de benzbromarona es de 50-100 mg/día; se puede aumentar hasta los 200 mg/día en el caso particular de la gota tofácea.

El losartan es un fármaco hipotensor con efecto uricosúrico⁴⁸. A dosis de 50 mg/24 horas se puede conseguir un descenso de la uricemia de alrededor de 1 mg/dl. Si se asocia al fenofibrato, se alcanza una disminución próxima a 2,7 mg/dl de promedio, según un estudio que incluía este tratamiento en pacientes hipertensos, dislipémicos y con hiperuricemia⁴⁹. Ninguno de los demás antagonistas de los receptores de la angiotensina II posee esta acción, ni siquiera el metabolito activo del losartan, ya que la acción uricosúrica radica en su molécula⁵⁰.

Existen diversos AINE dentro del grupo de los salicilatos con dos mecanismos de acción. A dosis bajas limitan la producción tubular de uratos y elevan la uricemia, mientras que a dosis altas inhiben la reabsorción tubular e incrementan su excreción por la orina. Para conseguir el mantenimiento del efecto uricosúrico se precisa una dosis mayor 2 g/día de salicilato. El diflunisal a dosis de 500 mg/12 horas muestra acción hipouricemiante, con disminución de 1-2 mg/dl cuando el tratamiento es de larga evolución⁵¹.

El fenofibrato es un hipolipemiante que además tiene acción hipouricosúrica, el único con esta particularidad dentro de los fibratos. Disminuye la uricemia un 15-30% por el aumento en la eliminación renal de ácido úrico⁵².

BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano JA. Hiperuricemia y gota. *Offarm* 2004; 23.
2. García Puig J. Hiperuricemia asintomática ¿primaria?, ¿secundaria?, ¿cuándo tratar? *Med Clin* 1993; 100:101-3.
3. Johnson RJ, Rideout BA, Eric acid and diet. Insights into

the epidemic of cardiovascular disease. *N Engl Med* 2004;350:1071-2.

4. Baethge BA, Work J, Landreneau MD, McDonald JC. Tophaceous gout in patients with renal transplants treated with Cyclosporine A. *J Rheumatol* 1993; 20:718-20.

BIBLIOGRAFÍA

5. Agudelo CA, Wise CM, Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestacions. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:234-9.
6. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystal, and low grade inflammation, in the synovial fluid of untreated gout. *Arthritis Rheum* 1991; 34:141-5.
7. Sallés M, Olivé A. Tratamiento de la gota aguda. *FMC* 2003;10(6):413-9.
8. Lázaro Del Nogal M. Artropatías microcristalinas. Factores precipitantes en el anciano. *Jano* 2003;1468(64).
9. Kot TV, Day RO, Brooks PM. Preventing acute gout when starting allopurinol therapy: colchicine of NSAIDs? *Med J Aust* 1993;159:182-4.
10. López Jiménez M. Tratamiento de la gota. *Rev Clin Esp* 1999;199:840-6.
11. Bolamaski IS, Schumacher HR. Podagra is more than gout. *Bull Rheum Dis* 1984;34:1-8.
12. Pérez Ruiz F, Rubial Escribano A, Herrero Beites A.M, Calabozo Raluy M. Resultado del tratamiento hipouricemiantes de la gota en ancianos. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:321-324.
13. Bloch C, Hermann G, Yu TF. A radiologic reevaluation of gout: a study of 2000 patients. *Am J Roentgenol* 1980;134:781-7.
14. Cohen MG, Emmerson BT. Gout. En: Klippel JH, Deppe PA, editors. *Rheumatology*. Mosby. London,1994:7.12.1-7.12.16.
15. Miranda Carrús ME, García Puig J. Nefropatía gotosa: un concepto en revisión. *Med Clin* 1993;101:183-8.
16. Plazas Andréu N, Mateo Barrientos M, Pérez Martín C, Mazario Rincón S. Diagnóstico de la hiperuricemia. *Jano* 2004;1530(67):48-50.
17. Conte Visus A. Etiopatogenia de la litiasis urinaria. *Jano* 2001;1384(60):39-41.
18. García Puig J, Martín Gutiérrez E, Miguel Mendieta E, Mateos Antón F. Hiperuricemia y gota. *Medicine* 1997;7:2641-50.
19. Pack C, Poindexter JR, Peterson RD, Koska J, Sakhae K. Biochemical distinction between hyperuricosuric calcium urolithiasis and gouty diathesis. *Urology* 2002;60:789-94.
20. Conte Visús A. Tratamiento médico de la litiasis urinaria. *Jano* 2001;1384(60):45-48.
21. López Jiménez M, García Puig J, Gota úrica. *Med Clin (Barc)* 2004;123(4):138-42.
22. Arnold MH, Preston SJ, Buchanan WW. Comparison of the natural history of untreated acute gout arthritis vs acute gout arthritis treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:4889-93.
23. Groff GD, Frack WA, Raddatz DA. Systemic steroid therapy for acute gout: a clinical trial and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19:329-36.
24. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine: 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
25. Pittman JR, Bross MH. Diagnosis and management of gout. *Am Fam Physician* 1999;59:1799-810.
26. Fam AG. Treating acute gouty arthritis with selective COX-2 inhibitors. *BMJ* 2002;325:980-1.
27. Rubin BR, Burton R, Navarra S, Antigua J, Londoño J, Pryhuber KG, et al. 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.
28. Schumacher HR Jr. Obice JA, Daikh DI, Mukhopadhyay S, Malmstrom KING, Tate GA, et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488-92.
29. Vicki LS, Hochberg MC. Prevention and management of gout. *Drugs* 1993;45:212-22.
30. Schlesinger N, Schumacher HR. Gout: can management be improved? *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:240-4.
31. Alloway JA, Moriarty MJ, Hoogland YT, Nasheld DJ. Comparison of triamcinolone acetone with indometacin in treatment of acute gout arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:111-3.
32. Schlesinger N, Detry MA, Holland BK, Baker DG, Beutler AM, Rull M, et al. Local ice therapy during bouts of acute gouty arthritis. *J Rheumatol* 2002;29:331-4.
33. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willet W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med* 2004;350:1093-103.
34. González Sanz A, Casa E, Mateos F, García Puig J. ¿Es necesario prescribir una dieta a todos los enfermos con gota? *Med Clin (Barc)* 1989;93:274.
35. López Jiménez M. Tratamiento de la gota. *Rev Clin Esp* 1999;199:840-6.
36. Yü TF. The efficacy of colchicine prophylaxis in articular gout. A reappraisal after 20 years. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12:256-64.
37. Pascual E, Castellano JA. Treatment with colchicine decreases the white cell counts in the synovial fluid of asymptomatic knees which contain monosodium urate crystals. *J Rheumatol* 1992;19:600-3.
38. Bostard GC, Bryant LR, Abel MP, Alloway JA, Harris MD. The efficacy of colchicines when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:S140.
39. McDonald E, Marino C. Stopping progression to

BIBLIOGRAFÍA

- tophaceous gout. When a how to use urate-lowering therapy. *Postgrad Med* 1998;104:117-20.
40. Terkeltaub RA. Gout. *N Engl J Med* 2003;349:1647-55.
41. Rundles RW. The development of allopurinol. *Arch Intern Med* 1985;145:1492-503
42. Puig JG, Casas EA, Ramos TH, Michan AA, Mateos FA. Plasma oxyuric acid concentration in a patient with allopurinol hypersensitivity. *J Rheumatol* 1989;16:842-4.
43. Arellano F, Sacristán JA. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a review. *Ann Pharmacother* 1993;27:337-43.
44. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, Paton TW. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum* 2001;44:231-8.
45. Joseph-Ridge N. Phase II, doses-response, safety and efficacy clinical trial of a new oral xanthine oxidase inhibitor TMX-67 (febuxostat) in subjects with gout. *Arthritis Rheum* 2002;46:S142.
46. Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol* 2002;19:640-53.
47. Bormalaski JS, Holtsberg FW, Ensor CM, Clark MA. Uricase formulated with polyethylene-glycol (uricase-PEG 20): biochemical and preclinical studies. *J Rheumatol* 2002;29:1942-9.
48. Puig JG, Mateos F, Buni A, Ortega R, Rodríguez F, Dal-Re R. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1033-9.
49. Elisaf M, Tsimichodimos V, Bairaktari E, Siamopoulos KC. Effect of micronized fenofibrate and losartan combination in hypertensive patients with hyperuricemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:60-3.
50. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in LIFE study. *Kidney Int* 2004;65:1041-9.
51. Emerson BT, Hazelton RA, Whyte IM. Comparison of the urate lowering effects of allopurinol and diflunisal. *J Rheumatol* 1987;14:335-7.
52. Bastow MD, Durrington PN, Ishola M. Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism* 1998; 37:217-20.