



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Eficacia y efectividad de los tratamientos reductores de la uricemia

Cesar Diaz-Torne y Cesar Diaz-Lopez

Unitat de Reumatologia, Servei de Medicina Interna, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de enero de 2013

Aceptado el 10 de enero de 2013

Palabras clave:

Gota
Tratamiento
Alopurinol
Benzbromarona
Febuxostat

Keywords:

Gout
Treatment
Allopurinol
Benzbromarone
Febuxostat

R E S U M E N

En la actualidad existen en España tres fármacos con la indicación de reducción de la uricemia. Esos tres fármacos (alopurinol, febuxostat y benzbromarona) tienen una eficacia de alrededor del 90%. En cambio, distintos estudios muestran que los enfermos con gota, en general, no están bien tratados, y no se consiguen uricemias por debajo de los 6 mg/dl. En este trabajo se discuten los distintos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos reductores de la uricemia, se intenta entender el porqué de la baja efectividad de estas terapias y se explican diversas intervenciones que pueden ayudarnos a mejorarla.

© 2013 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Efficacy of urate lowering therapy

A B S T R A C T

There are actually in Spain three approved urate lowering therapies. All of them, alopurinol, febuxostat and benzbromarone have an efficacy off about 90%. Some audits and surveys demonstrate that patients with gout, in general, are poorly treated and that the objective of maintaining the serum uric acid below 6 mg/dl is not achieved. In this paper we discuss the various pharmacological and nonpharmacological urate lowering therapies, we try to understand why the effectiveness of this therapies is so low and explain some interventions that has been published to improve it.

© 2013 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La artropatía por depósito de cristales de urato monosódico (UMS) o gota es la artropatía inflamatoria más frecuente en hombres adultos. Con el aumento de la esperanza de vida, los cambios higiénico-dietéticos y la utilización masiva de diuréticos, tanto su incidencia como su prevalencia están aumentando en hombres y en mujeres. En España, se calcula que el 0,5% de la población mayor de 15 años ha padecido algún episodio de artritis aguda debido al depósito de cristales de UMS¹.

La gota es la consecuencia del depósito de cristales de UMS. Para que se produzca este depósito es necesario que el nivel de ácido úrico en plasma supere su límite de solubilidad, que es aproximadamente de 6,8 mg/dl. Consideraremos pues hiperuricemia, tanto en hombres como en mujeres, niveles de ácido úrico en plasma superiores a 6,8 mg/dl.

El tratamiento de la gota consta de 3 pilares:

- 1) Tratamiento del episodio de inflamación aguda, que en condiciones normales se realizará con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB).
- 2) Tratamiento preventivo de nuevos episodios de inflamación aguda al iniciar el tratamiento reductor de la uricemia (TRU), que realizaremos con antiinflamatorios o colchicina.
- 3) Tratamiento reductor de la uricemia, el más importante, ya que hace posible la curación de la enfermedad.

Hay distintas maneras de medir si un fármaco alcanza o no su objetivo. En la actualidad se utilizan habitualmente conceptos de la epidemiología o de la gestión para realizar estas mediciones. Por este motivo, nos parece importante clarificar primero el concepto que representan 2 de estos términos, distintos pero tan próximos, como eficacia y efectividad.

Medir la *eficacia* de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica implica el análisis del resultado obtenido, cuando esta se aplica en condiciones ideales. Ello supone cumplir con 2 criterios:

Correos electrónicos: cesardiaztorne@gmail.com, cdiaz@santpau.cat (C. Diaz-Torne).

Tabla 1
Principales causas de hiperuricemia

	Primaria	Secundaria
Aumento de la producción	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática - Glucogenosis (I, III, V y VII) - Déficit total de la HPRT (síndrome de Lesch-Nyham) - Déficit parcial de la HPRT (síndrome de Kelley-Seegmiller) - Déficit de fosfofructoaldolasa - Hiperactividad de la PRPP sintetasa 	<ul style="list-style-type: none"> - Sobreingesta calórica, de purinas, fructosa o etanol - Aumento del catabolismo - Enfermedades con aumento del recambio celular: psoriasis, neoplasias, anemias hemolíticas crónicas y enfermedades linfoproliferativas crónicas
Disminución de la excreción	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> - Afectación renal: insuficiencia renal crónica, hipertensión y nefropatía uricémica familiar juvenil - Intoxicación crónica por plomo - Acidosis metabólica/respiratoria - Fármacos: diuréticos (de asa y tiazidas), salicilatos a dosis bajas, ciclosporina A, antirretrovirales (ritonavir y didanosina), tuberculostáticos (etambutol y pirazinamida), laxantes de contacto y ácido nicotínico

HPRT: hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa; PRPP: fosforribosilpirofosfato.

la excelencia en la ejecución técnica y la utilización de grupos de pacientes con criterios estrictos de inclusión y exclusión. Por estos motivos el análisis de eficacia suele asociarse a los ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

La medida de la *efectividad* de una intervención busca conocer el resultado alcanzado por la misma intervención en condiciones habituales de uso. Por ello, solemos asociarla a los estudios observacionales descriptivos^{2,3}.

Generalidades del tratamiento reductor de la uricemia

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Puede ser eliminado por varias vías, siendo la renal la más importante, ya que representa 2 terceras partes del total. Su concentración está determinada por el equilibrio entre las velocidades de formación y eliminación. Por lo tanto, la hiperuricemia puede ser debida a un aumento de la formación de ácido úrico, a una disminución de la eliminación o a una combinación de ambas.

Las principales causas de hiperuricemia se recogen en la *tabla 1*.

Objetivo del tratamiento reductor de la uricemia

El objetivo del TRU es disolver los depósitos de cristales de UMS. Para conseguirlo es necesario disminuir la concentración de ácido úrico en plasma por debajo de su concentración de solubilidad (6,8 mg/dl). Por debajo de este punto, además de evitar un aumento del depósito de cristales de UMS conseguiremos la desaparición de estos. Cuanto más bajo es el nivel de uricemia, más rápida es la desaparición de los depósitos⁴. Existe suficiente evidencia científica para recomendar que se alcancen concentraciones como mínimo por debajo de 6 mg/dl. En los pacientes con un mayor depósito de cristales de UMS, como puede ser en los gotosos con tofos, deberíamos alcanzar niveles inferiores a 5 mg/dl⁵⁻⁷.

En algunos casos, para conseguir el objetivo puede ser suficiente la corrección de las causas que provocan la hiperuricemia, como pueden ser algunos hábitos de vida o determinados fármacos. Pero en la mayoría de ocasiones es necesario el tratamiento farmacológico.

¿Cuándo debemos iniciar tratamiento con medicamentos reductores de la uricemia?

Existe en la actualidad cierta controversia sobre cuándo debe iniciarse el tratamiento con medicamentos reductores de la uricemia. Está claro en los pacientes con 2 o más ataques de inflamación aguda anuales, enfermos con gota poliarticular o con tofos. Pero hay otras situaciones en las que podríamos indicar

también el TRU: es el caso de enfermos con depósito de cristales de UMS y enfermedad renal crónica o con historia de efectos adversos a la toma de AINE, como daño renal agudo o sangrado gastrointestinal⁵⁻⁷.

Cada vez hay más evidencia de que la gota es algo más que una concatenación de episodios de monoartritis. El depósito de cristales de UMS asintomático o la gota intercrítica no son tan inocuos como se creía. Por este motivo debemos considerar el inicio del TRU para evitar las manifestaciones y complicaciones articulares (episodios de inflamación aguda, rigidez, limitación, deformidades...) y extraarticulares (inflamación crónica subclínica, enfermedad renal...). En general empieza a considerarse adecuado el inicio del TRU en aquellos pacientes en los que ha existido un primer episodio de inflamación aguda y se ha objetivado la existencia de cristales.

Tradicionalmente se ha aconsejado esperar a iniciar el TRU una vez finalizado el episodio de inflamación aguda, pero el primer ensayo clínico al respecto no ha encontrado diferencias entre los pacientes en los que se iniciaron TRU durante el ataque y los que esperaron⁸.

Cuando se inicia el TRU, debido a la reducción de la uricemia, pueden inducirse ataques de gota. Por este motivo se recomienda instaurar tratamiento preventivo con colchicina o AINE con el inicio del tratamiento o con los cambios de dosis⁵.

Tratamiento no farmacológico reductor de la uricemia

La hiperuricemia puede ser debida o estar asociada a diversos trastornos como la obesidad, el abuso en el consumo de bebidas alcohólicas o refrescos azucarados, las dietas hiperproteicas y la toma de determinados fármacos (*tabla 1*).

Por ello, cambios en algunos hábitos higiénico-dietéticos y la suspensión o cambio de fármacos hiperuricemiantes pueden ayudarnos a reducir los niveles de ácido úrico.

Las dietas que tradicionalmente habíamos aconsejado a los gotosos con una restricción severa de purinas son de poca utilidad, ya que son difíciles de cumplir y solamente consiguen reducciones de 1 mg/dl de ácido úrico en sangre.

La pérdida de peso, el ejercicio diario y la toma de productos frescos bajos en grasas, así como un control en la toma de carnes rojas, pueden ayudar a reducir los niveles de uricemia y el riesgo de padecer gota⁹. Por otro lado, recomendaremos la disminución o prohibición de la ingesta de bebidas alcohólicas, especialmente la cerveza. Debemos también eliminar los refrescos azucarados, o cambiarlos por los tipos «light» o «cero»^{10,11}. Hemos de tener en cuenta también que la toma de café se asocia a niveles más bajos de uricemia, en principio por componentes distintos a la cafeína¹².

Medicamentos reductores de la uricemia

Mecanismos de acción de los tratamientos reductores de la uricemia

Podemos dividir los tratamientos reductores de la uricemia en 3 familias: los fármacos inhibidores de la xantina-oxidasa (XO), los uricosúricos y las uricasas.

La XO es la enzima encargada de calatizar los últimos pasos del metabolismo de las purinas: de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Existen actualmente 2 inhibidores de la xantioxidasa: uno no selectivo (alopurinol) y el otro selectivo (febuxostat).

El único fármaco uricosúrico con indicación como TRU es la benzbromarona. La benzbromarona inhibe el transportador tubular renal URAT1, que se encarga de la reabsorción tubular del ácido úrico, por lo que aumenta su excreción a nivel renal.

La uricasa es un enzima existente en los animales, excepto en los primates, que cataliza el paso de ácido úrico a alantoína. La alantoína es muy hidrosoluble, por lo que tiene muy buena excreción renal. Existen hoy en día dos uricasas: la rasburicasa y la pegloticasa, aunque sin indicación como TRU para la gota en España.

Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor no selectivo de la XO con 50 años de uso en la práctica clínica diaria¹³. Inicialmente fue utilizado en el tratamiento de la leucemia. El alopurinol inhibe la oxidación de la 6-mercaptopurina a su metabolito inerte, el ácido 6-tioúrico, aumentando por tanto su actividad. El alopurinol es un profármaco que es metabolizado a oxipurinol, su principal metabolito activo. El oxipurinol se excreta inalterado por vía renal.

El alopurinol es un fármaco muy eficaz si se da a las dosis adecuadas. A pesar de que la dosis máxima permitida en la Unión Europea es de 900 mg/día, su uso por encima de los 300 mg/día es poco frecuente¹⁴.

En España existen comprimidos de 100 y 300 mg.

Los primeros estudios realizados en la década de los sesenta, en los que el alopurinol se daba en dosis superiores a 300 mg/día de manera habitual, demostraron su efectividad consiguiendo uricemias <6 mg/dl en más del 90% de los pacientes, incluso en poblaciones con una alta prevalencia de tofos (38,9%)¹⁵. Estudios más recientes y de mayor calidad, en los que se superaba la dosis de 300 mg/día, consiguieron también uricemias <6 mg/día en más del 90% de los pacientes^{16,17}. En cambio son múltiples los estudios que demuestran que la dosis de alopurinol de 300 mg/día es eficaz solo en el 40-50% de los pacientes^{17,18}.

La elevación de enzimas hepáticas y las reacciones cutáneas son los efectos adversos más frecuentes del alopurinol, que suelen ser leves. Cuando aparecen reacciones cutáneas debemos detener el fármaco, y valorar su reintroducción a dosis bajas cuando se haya resuelto. También podemos considerar el cambio a otro TRU. Cuando la alteración cutánea sea un rash, se recomienda suspender el fármaco definitivamente.

El alopurinol es la causa más frecuente de epidermolisis y síndrome de Stevens-Johnson, así como causa de *drug-related eosinophilia with systemic symptoms* (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad al alopurinol. Aun siendo el fármaco más reportado como causa de DRESS, su incidencia es muy baja. Este síndrome consiste en un rash eritematoso, fiebre, hepatitis, eosinofilia y fallo renal agudo, y presenta una mortalidad que puede alcanzar el 25% de los casos¹⁹. Suele aparecer al inicio del tratamiento y se asocia al sexo femenino, a mayor edad, a alteraciones en la función renal, al uso concomitante de diuréticos, al inicio reciente del tratamiento, al inicio con dosis más elevadas de alopurinol y al genotipo HLA-B5801.

Para disminuir la probabilidad de DRESS se aconseja iniciar el tratamiento con alopurinol a dosis de 1,5 mg por cada mililitro de

Tabla 2

Propuesta de dosis iniciales de febuxostat

Filtrado glomerular estimado (ml/min/1,73m ²)	Dosis iniciales propuestas
< 5	50 mg/semana
5-15	50 mg/72 h
16-30	50 mg/48 h
31-45	50 mg/24 h
46-60	50 y 100 mg alternados cada 24 h
61-90	100 mg/24 h
91-130	150 mg/día
> 130	200 mg/día

Tomada de Stamp et al.²⁰.

filtrado glomerular (tabla 2) e incrementar gradualmente la dosis hasta conseguir el objetivo terapéutico²⁰. Utilizando esta pauta tardaremos más en alcanzar el objetivo terapéutico, pero además de disminuir la probabilidad de sufrir un DRESS, es probable también que reduzcamos el riesgo de provocar ataques de gota secundarios al inicio de TRU. Si evitamos efectos secundarios y episodios agudos de inflamación, evitaremos también abandonos del tratamiento.

El alopurinol puede interferir con otros tratamientos, especialmente con los fármacos metabolizados por la XO, como la azatioprina y la 6-mercaptopurina.

Febuxostat

El febuxostat es un inhibidor selectivo no purínico de la XO y, a diferencia del alopurinol, no inhibe otras enzimas que participan en el metabolismo de las purinas.

En España se comercializan comprimidos de 80 y 120 mg/día. Se administra una vez al día y puede tomarse en cualquier momento, con o sin alimentos. El febuxostat es metabolizado principalmente en el hígado y eliminado a través de las vías hepática y renal. No es necesario ajuste de dosis en relación al género, en pacientes ancianos y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o insuficiencia hepática leve. Tampoco se requiere ajuste de dosis en pacientes que tomen colchicina, tiazidas o anticoagulantes orales. Como con el alopurinol, al ser un inhibidor de la XO puede aumentar los niveles de azatioprina y 6-mercaptopurina.

Una vez iniciado el tratamiento con febuxostat son necesarias unas 2 semanas para conseguir niveles estables del fármaco en sangre, y por este motivo se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis de 80 mg/día, comprobar si se cumple el objetivo terapéutico a partir de las 2 semanas y, si no es así, aumentar la dosis a 120 mg/día.

El desarrollo clínico del febuxostat ha incluido a más de 4.000 pacientes en un estudio fase II y 3 estudios fase III. Más de 1.000 de estos enfermos han seguido en estudios de extensión. En los estudios fase III se ha utilizado básicamente alopurinol 300 mg/día como comparador activo. En estos ensayos clínicos el objetivo primario era la consecución de uricemias <6 mg/dl. En todos los casos, tanto la dosis de 80 como la de 120 mg/día demostraron ser muy superiores a la de alopurinol 300 mg/día. En estos ensayos clínicos se demostró que las dosis de 80 y 120 mg/día de febuxostat tienen una eficacia del 70 y del 80%, respectivamente, y la dosis de 300 mg/día de alopurinol tiene una eficacia cercana al 40%. Las dosis de 80 y 120 mg/día de febuxostat también han demostrado ser superiores al alopurinol 300 mg/día cuando el objetivo es alcanzar uricemias < 5 mg/dl^{18,21,22}.

En los ensayos clínicos se ha visto que los efectos adversos más frecuentes fueron la cefalea, la erupción cutánea y las náuseas, además de la diarrea y el aumento de las enzimas hepáticas. En el caso de estos 2 últimos efectos adversos es necesario matizar que son

pacientes que además tomaban colchicina, y que no se encontraron diferencias con el grupo control tratado con alopurinol.

En los enfermos tratados con las dosis habituales de febuxostat, la aparición de episodios de inflamación aguda al inicio del tratamiento es superior que en los enfermos tratados con las dosis habituales de alopurinol. Es por esto que en estos enfermos es especialmente necesario advertirles de este riesgo. Podrían confundirlo con un efecto adverso del fármaco o con falta de eficacia y provocar el abandono de la terapia por parte del enfermo. Por este mismo motivo será necesario hacer hincapié en el tratamiento preventivo de los ataques²¹.

El tratamiento con febuxostat no se recomienda en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva. Se aconseja tener precaución con los tratamientos concomitantes con teofilina o en la enfermedad tiroidea, y prescribir la dosis más baja (80 mg) en pacientes con hepatopatía.

En la experiencia post-comercialización se han notificado raros casos de reacciones alérgicas/de hipersensibilidad graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson potencialmente fatal y reacciones anafilácticas agudas/shock. En la mayoría de los casos estas reacciones ocurrieron durante el primer mes de tratamiento con febuxostat.

En los casos en que el alopurinol haya provocado una reacción adversa severa y sea necesario seguir con un TRU, podrá considerarse el tratamiento con febuxostat pero deberá hacerse con cautela, escalando dosis progresivamente y monitorizando de cerca al enfermo²³.

Benzbromarona

La benzbromarona es un potente uricosúrico desarrollado en París en la década de los sesenta del siglo pasado. La benzbromarona es un potente inhibidor del transportador renal URAT1, reduce la reabsorción tubular de ácido úrico y, por tanto, aumenta el aclaramiento renal del mismo.

Su metabolismo es sobre todo hepático; el 94% de la eliminación de la benzbromarona se da por las heces, el resto, a nivel renal. Se comercializa en comprimidos de 100 mg.

Su efecto reductor de la uricemia es muy intenso en pacientes con función renal normal, y es útil incluso en pacientes con filtrado glomerular de hasta 20 ml/min/1,73m²^{17,24}.

La benzbromarona suele ser bien tolerada. Sus efectos adversos más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. De forma muy infrecuente, se han descrito casos de citólisis hepática fulminante y grave, motivo por el que la EMA y la AEMPS han restringido su uso. En España solo los especialistas en nefrología y reumatología pueden iniciar su prescripción. El uso de benzbromarona está contraindicado en los pacientes con antecedentes de litiasis renal úrica y/o una uricosuria superior a 700 mg/24 h²⁵.

Otros fármacos

Uricasas

Pegloticasa. Es una uricasa recombinante porcina. Ha sido aprobada por la FDA para pacientes con gota grave refractaria a tratamiento convencional. Se utiliza en dosis de 8 mg cada 2 semanas por vía intravenosa²⁶. Su respuesta en cuanto a la reducción de la uricemia está limitada por la aparición de anticuerpos frente a la uricasa o el polietilenglicol. Esta aparición se asocia a pérdida de respuesta y a la aparición de reacciones infusionales. Por ello, la pérdida de efecto indicará su suspensión.

Rasburicasa. Tiene una vida media muy corta y es muy inmunogénica, por lo que no tiene un perfil adecuado como TRU en enfermos con gota. Se utiliza en el tratamiento del síndrome de lisis tumoral.

Fármacos con otras indicaciones con efecto reductor de la uricemia

Hay otros fármacos que no tienen indicación como TRU pero han demostrado un leve efecto reductor de la uricemia. Estos fármacos son el fenofibrato, la atorvastatina y el losartán. Son de especial interés ya que la gota suele asociarse tanto a la hipertensión como a las dislipidemias y puede ser un buen tratamiento concomitante. La leflunomida tiene también un efecto reductor de la uricemia mediante un aumento de la excreción renal de ácido úrico. Esta característica del fármaco puede ser utilizada para valorar la adherencia de los enfermos con artritis reumatoide o psoriásica a la leflunomida.

Efectividad de los tratamientos reductores de la uricemia

A pesar de disponer de fármacos altamente eficaces para la reducción de la uricemia por debajo de 6 mg/dl, distintos estudios nos han demostrado que en general son fármacos poco efectivos. A nivel tanto de atención primaria como de atención especializada se ha observado que el manejo y el tratamiento de la gota distan mucho de la excelencia. Estos resultados se repiten además en estudios realizados en otros países^{14,27,28}.

En España tenemos los datos del estudio GEMA, una auditoría/revisión de variabilidad del manejo de la gota en el que se revisaron 803 historias en 41 servicios de reumatología españoles. En él se demostró que solo el 42,7% de los enfermos tratados tenían una uricemia por debajo de 6 mg/dl. La dosis media de alopurinol fue de 254 mg/día, por lo que es fácil deducir que los enfermos estaban infratratados¹⁴.

¿Por qué se trata mal la gota?

La diferencia entre los datos de eficacia (cercana al 90%) y los de efectividad (alrededor del 50%) en el TRU no se explica por un único motivo. Las causas son varias e incluyen tanto al enfermo como al médico²⁹.

Muchas veces los enfermos consideran la gota como una enfermedad benigna y autoinfligida, la entienden únicamente como episodios de artritis autolimitados. Tradicionalmente se ha considerado que la gota es secundaria a los excesos tanto en la bebida como en la comida, y esto puede culpabilizar al enfermo y dificultar que pida ayuda. Además, en los casos en que sea cierto, reconocer estos excesos no es fácil, y cambiar de hábitos de vida también es costoso.

Por otro lado, los médicos, tanto de atención primaria como de atención especializada, desconocen o minimizan las complicaciones a largo plazo de los depósitos de UMS y, a semejanza de los enfermos, consideran gota únicamente a los episodios de inflamación aguda, que ven poco graves ya que se autolimitan y son fáciles de tratar³⁰. Se ha demostrado que en atención primaria los enfermos con gota son mal manejados, y además no son remitidos para valoración por el especialista³¹.

En la formación de posgrado, y especialmente en los programas de formación de residentes, la gota no suele ser una prioridad si la comparamos con otras artropatías inflamatorias. Como la formación como especialista está muy basada en la estancia hospitalaria y los enfermos con gota no suelen ingresar, los residentes suelen manejar a pocos enfermos con gota³². Además, en muchas ocasiones ha sido necesaria la colaboración de la industria farmacéutica para posibilitar la formación posgrado, y durante muchos años no han aparecido nuevos fármacos para la gota. Por este motivo podría ser que la formación en gota, comparada con la de otras patologías, haya sido menor^{29,33}.

¿Cómo mejorar la efectividad de los tratamientos reductores de la uricemia?

Es evidente que es necesario un cambio de planteamiento tanto en la formación de los profesionales sanitarios como en la educación de los pacientes con gota. En este sentido ya se han publicado distintos estudios con diferentes procedimientos e intervenciones que demuestran que es posible mejorar la efectividad de los tratamientos reductores de la uricemia. Estos estudios tienen como objetivo terapéutico conseguir uricemias inferiores a 6 mg/dl.

Un primer estudio que incluía una primera visita por el reumatólogo, en la que realizaba el diagnóstico de certeza, la educación e iniciaba el tratamiento, y un posterior seguimiento por enfermería especializada, que se encargaba del control y aumento de la dosis de TRU hasta llegar a una uricemia inferior a 6 mg/dl, consiguió resultados superiores al 90% al año³⁴.

Un segundo estudio analizó retrospectivamente a gotosos que acudían a una consulta monográfica de gota con periodicidad trimestral. En este estudio se demostró que simplemente un manejo *treat to target* con un objetivo claro presenta resultados mejores que el manejo clínico habitual. En este estudio, casi el 60% de los pacientes conseguían uricemias inferiores a 6 mg/dl, y esta cifra subía a casi el 80% si se sumaban los pacientes todavía con dosis ascendentes del TRU³⁵.

Finalmente, un último estudio demostró que los únicos factores modificables asociados a conseguir una uricemia inferior a 6 mg/dl fueron estar o no tratados con TRU y la dosis del mismo³⁶.

Conclusión

Tanto el alopurinol como la benzbromarona han demostrado desde hace décadas ser fármacos reductores de la uricemia muy eficaces. A ellos hemos de añadir al febuxostat, un nuevo inhibidor de la XO que también ha demostrado ser muy eficaz. A pesar de este arsenal terapéutico, tanto en atención primaria como en atención especializada se ha visto que en más de la mitad de los enfermos no se consigue el objetivo terapéutico que permitirá la disolución de los depósitos de los cristales de UMS. En la mayoría de ocasiones esto es debido a diversos condicionantes que han provocado cierta falta de interés y/o desconocimiento del médico. Conocer cuál es el objetivo (<6 mg/dl) que buscamos con el TRU, un inicio de tratamiento con dosis bajas y un posterior sistema escalado de dosis hasta conseguir el objetivo terapéutico (*treat to target*) conseguirá que los TRU, además de ser eficaces, sean efectivos. Si además se realiza una buena educación a los pacientes en torno a su enfermedad y al tratamiento, se evitarán efectos secundarios, aumentará la adherencia al tratamiento y, por tanto, mejorará también la efectividad de los TRU.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Smith EU, Díaz-Torné C, Perez-Ruiz F, March LM. Epidemiology of gout: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:811-27.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Clinical Epidemiology: the Essentials*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1996.
- Salt JM. *A Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University; 1988.
- 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;47:356-60.
- 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;65:1312-24.
- Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al., American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *American College of Rheumatology. Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1431-46.
- Hamburger M, Baraf HS, Adamson Ilrd TC, 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.
- Taylor TH, Meccella JN, Larson RJ, Kerin KD, Mackenzie TA. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med*. 2012;125:1126-34.
- Choi HK. A prescription for lifestyle change in patients with hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:165-72.
- Gao X, Qi L, Qiao N, Curhan G, Tucker KL, Ascherio A, et al. Intake of added sugar and sugar-sweetened drink and serum uric acid concentration in US men and women. *Hypertension*. 2007;50:306-12.
- Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;336:309-12.
- Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57:816-21.
- Rundles RW, Wyngaarden JB, Hitchings GH, Elion GB, Silberman HR. Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricemia and gout. *Trans Assoc Am Physicians*. 1963;76:126-40.
- Perez-Ruiz F, Carmona L, Yébenes MJ, 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;17:349-55.
- Scott JT, Hall AP, Grahame R. Allopurinol in treatment of gout. *Br Med J*. 1966;2:321-7.
- Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, James J, Frampton C, Barclay ML, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011;63:412-21.
- Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Herrero-Beites A, García-Erauskin G, Ruiz-Lucea E. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:545-9.
- Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R63.
- Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum*. 1986;29:82-7.
- Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, Dockerty JL, Drake J, Frampton C, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2529-36.
- Becker MA, Schumacher Jr HR, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353:2450-61.
- Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL, MacDonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1540-8.
- Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*. 2011;38:1957-9.
- Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, Herrero-Beites A, Ruiz-Lucea E, Garcia-Erauskin G, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized, actively controlled study. *J Clin Rheumatol*. 1999;5:49-55.
- AEMPS. Ficha técnica de la benzbromarona [serial online]. 2007 [consultado 3 Feb 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/docs/urinorm_FT.pdf
- Sundy JS, Baraf HSB, 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;306:711-20.
- Doherty M, Bardin T, Pascual E. International survey on the diagnosis and management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1685-6.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1311-5.
- Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1765-70.
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1490-5.
- Pou MA, Gayarre R, Centeno E, Díaz-Torné C, Font MJ, Llauger MA, et al. Gout in two primary care centers. *Reumatología Clínica*. 2007;3:116, especial Congreso.
- Ogdie AR, Hoch S, Dunham J, Von Feldt JM. A roadmap for education to improve the quality of care in gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:173-80.

33. Pascual E, Sivera F. Why is gout so poorly managed? *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1269–70.
34. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201676> [Epub ahead of print].
35. Conway R, Coughlan RJ, Carey JJ. Adherence to uric acid treatment guidelines in a rheumatology clinic. *Clin Rheumatol.* 2012;31:1707–11.
36. Dalbeth N, House ME, Horne A, Petrie KJ, McQueen FM, Taylor WJ. Prescription and dosing of urate-lowering therapy, rather than patient behaviours, are the key modifiable factors associated with targeting serum urate in gout. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:174.